

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública



**VALORACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA GAMMAGRAFÍA
DE PERFUSIÓN MIOCÁRDIA CON 99MTC-
TETROFOSMINA EN MUJERES CON SOSPECHA DE
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Juan Antonio Pérez Iruela

Bajo la dirección de los doctores
Paloma Ortega Molina, Luis Lumbreras Vega y Paloma Astasio Arbiza

Madrid, 2008

• **ISBN: 978-84-6921092-5**

© Juan Antonio Pérez Iruela, 2008

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA



**VALORACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA
GAMMAGRAFÍA DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA CON
^{99m}Tc-TETROFOSMINA EN MUJERES CON
SOSPECHA DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

TESIS DOCTORAL

Juan Antonio Pérez Iruela

**Directores: Paloma Ortega Molina
Luis Lumbreras Vega
Paloma Astasio Arbiza**

Madrid 2008

A Puri y a Carlos

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Luis Lumbreras Vega, a la Dra. Paloma Ortega Molina y a la Dra. Paloma Astasio Arbiza, codirectores de esta Tesis, por su asesoramiento, dedicación, e inestimable apoyo en todo momento.

A la Dra. María del Carmen Puentes Zarzuela, Jefa del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Regional Universitario Carlos Haya, porque sin su ayuda, apoyo y colaboración este trabajo no hubiera sido posible.

Al Dr. David Martínez Hernández por darme la oportunidad de realizar ésta Tesis.

A Dña. Ana María Martín García, a D. Angel Posada Velasco y al Dr. Francisco Javier Ruiz García, por sus constantes muestras de interés y apoyo.

Al Dr. Rafael Francisco Blasco Ferrándiz, por permitirme compaginar mi labor profesional con la realización de este trabajo.

Al Dpto. de Medicina Preventiva y Salud Pública por admitirme como doctorando permitiéndome la realización de éste estudio.

Al Hospital Regional Universitario Carlos Haya por facilitarme los datos necesarios para la realización de éste trabajo. Y en particular al Servicio de Medicina Nuclear, enfermeras, técnicos especialistas, auxiliares y administrativos de dicho Hospital, por sus constantes muestras de cariño y aliento.

Por último, mi especial agradecimiento a Dña. María Purificación Pastor Fructuoso por su paciencia, cariño, estímulo y apoyo durante la realización de esta Tesis.

ÍNDICE

I.- INTRODUCCIÓN	2
1.1- Epidemiología de la enfermedad cardiovascular	3
1.1.1.- Cardiopatía isquémica y factores de riesgo	5
1.2.- Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular en la mujer	8
1.2.1.- Edad	8
1.2.2.- Expectativa de vida	9
1.2.3.- Hipertensión arterial sistémica	9
1.2.4.- Dislipemias	12
1.2.4.1.- Hipercolesterolemia	12
1.2.4.2.- Hipertrigliceridemia	14
1.2.4.3.- Lipoproteína A	14
1.2.5.- Tabaquismo	15
1.2.6.- Alteraciones metabólicas	16
1.2.6.1.- Resistencia a la insulina	16
1.2.6.2.- Diabetes mellitus	16
1.2.6.3.- Menopausia	18
1.2.6.4.- Anticonceptivos orales	19
1.2.6.5.- Obesidad	19
1.2.7.- Sedentarismo	20
1.2.8.- Factores hemostáticos	21
1.2.9.- Hiperhomocisteinemia	22
1.2.10.- Hiperandrogenismo	22

1.3.- Sintomatología de la enfermedad cardiovascular en la mujer	23
1.3.1.- Cuadro clínico	23
1.3.2.- Angina de pecho	24
1.3.3.- Infarto agudo de miocardio (IAM)	28
1.3.4.- Lesiones obstructivas en las arterias coronarias	29
1.4.- Estudios gammagráficos en Medicina Nuclear	31
1.4.1.- Imagen tomográfica (SPECT)	31
1.4.2.- Estudio de perfusión miocárdica en Medicina Nuclear	32
1.4.3.- Indicaciones de la gammagrafía de perfusión miocárdica con radionúclidos	32
1.4.4.- Características de los radiofármacos empleados en la gammagrafía de perfusión miocárdica	34
1.4.4.1.- ^{99m} Tc-Tetrofosmina	34
1.4.4.1.1.- Estudios clínicos en humanos	35
1.4.4.1.2.- Estudios farmacocinéticas	35
1.4.4.1.3.- Estudios de biodistribución	37
1.4.4.1.4.- Estudios de seguridad del radiofármaco	39
1.4.4.1.5.- Estudios dosimétricos	39
1.4.5.- Estudio de perfusión miocárdica de esfuerzo	40
1.4.6.- Estudio de perfusión miocárdica en reposo	43
1.4.7.- Estudio de perfusión miocárdica en mujeres	44
1.5.- Técnicas diagnósticas en la cardiopatía isquémica	46
1.5.1.-Angiografía coronaria, coronariografía	46
1.5.2.- Pruebas diagnósticas en la enfermedad coronaria en mujeres	48
1.5.3.- Valor diagnóstico de la gammagrafía de perfusión miocárdica	49
1.5.3.1.- Gammagrafía de perfusión miocárdica en el diagnóstico de la enfermedad coronaria en la mujer	53

II.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	56
III.- POBLACIÓN Y MÉTODOS	60
3.1.- Selección de la población	61
3.2.- Recogida de variables	62
3.3.- Variables de estudio	62
3.3.1.- Tratamiento farmacológico	62
3.3.2.- Factores de riesgo	62
3.3.3.- Parámetros bioquímicos de control metabólico	64
3.3.4.- Electrocardiograma basal	65
3.3.5.- Ecocardiografía	66
3.3.6.- Diagnóstico definitivo	66
3.4.- Estudio gammagráfico de perfusión miocárdica	66
3.4.1.- Preparación de la ^{99m} Tc-TF	66
3.4.2.- Estudio de perfusión miocárdica	67
3.4.3.- Consideraciones éticas	71
3.5.- Coronariografía	71
3.6.- Electrocardiograma de esfuerzo o ergometría	73
3.7.- Análisis de los datos	73
3.7.1.- Validez de las pruebas diagnósticas	73
3.7.1.1.- Estimación de la sensibilidad y especificidad	73
3.7.1.2.- Valores predictivos	74
3.7.1.3.- Razón de probabilidades diagnósticas o razón de verosimilitud	75
3.7.2.- Análisis estadístico	76

IV.- RESULTADOS	77
4.1.- Descripción de la Población de Estudio	78
4.2.- Estudio comparativo de la población con y sin coronariografía.	86
4.2.1.- Resultados de la coronariografía en la P.C.G+C	94
4.3.- Estudio comparativo de las poblaciones con coronariografía previa y posterior a la prueba de perfusión miocárdica	95
4.4.- Resultados de la gammagrafía de perfusión miocárdica	105
4.4.1.- Resultados en la población con gammagrafía y coronariografía	105
4.4.2.- Resultados en la población Post-Revascularización	112
4.4.3.- Resultados en la población Pre-Revascularización	115
 V.- DISCUSIÓN	 119
5.1.- Características de la Población de Estudio	120
5.2.- Angiografía Coronaria	128
5.3.- Control de pacientes revascularizados	130
5.4.- Valor diagnóstico de la gammagrafía	132
5.5.- Valor diagnóstico de la gammagrafía en pacientes no revascularizados	138
5.6.- Valor diagnóstico de la gammagrafía en pacientes con revascularización previa	142
5.7.- Comparación con estudios de poblaciones mixtas	143
 VI.- CONCLUSIONES	 150
 VII.- BIBLIOGRAFÍA	 153

RELACIÓN DE ABREVIATURAS

CI	Cardiopatía isquémica
SCA	Síndrome coronario agudo
DM	Diabetes Mellitus
Apo-A	Apolipoproteína A
LDL	Lipoproteína de baja densidad
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad
HDL	Lipoproteína de alta densidad
EC	Enfermedad coronaria
IAM	Infarto agudo de miocardio
PA	Presión arterial
EEUU	Estados Unidos de América
HTA	Hipertensión arterial
IMC	Índice de masa corporal
SCA	Síndrome coronario agudo
^{99m} Tc-TF	^{99m} Tc-tetrofosmina
IAMEST	Infarto Agudo de Miocardio con elevación del segmento ST
SCASEST	Síndrome Coronario Agudo sin elevación del segmento ST
ECG	Electrocardiografía
CCAA	Comunidades Autónomas
BRI	Bloqueo de Rama Izquierda
FA	Fibrilación auricular
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda
SPECT	Tomografía por emisión de fotón simple
TIM	Test de Isquemia Miocárdica
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
RPD	Razón de Probabilidades Diagnósticas
RV	Razón de verosimilitud

I.- INTRODUCCIÓN

I.- INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica (CI) es la enfermedad cardiovascular que resulta de la alteración del flujo sanguíneo coronario. Dicha alteración puede ser secundaria a varios procesos patológicos, siendo el más frecuente la aparición de lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias. El desarrollo de estas lesiones puede condicionar diversos síndromes clínicos que han sido denominados “*síndromes coronarios*”, los cuales se pueden presentar en forma aguda o crónica. Los principales síndromes coronarios agudos (SCA) son el infarto agudo del miocardio (IAM) y la angina inestable, mientras que el principal representante de los síndromes coronarios crónicos es la angina estable¹.

Los principales estudios sobre CI se iniciaron en la década los sesenta¹, estando la mayoría de los mismos enfocados a la población masculina. No obstante, las mujeres fueron excluidas de los principales estudios clínicos sobre CI con la finalidad de obtener muestras homogéneas, con lo que al extrapolarse los resultados a la población femenina se produjeron problemas de validez².

Paulatinamente en los estudios se fue incluyendo cada vez un mayor número de mujeres con la finalidad de encontrar resultados válidos para ambos sexos.

Los factores de riesgo que tradicionalmente se han asociado con el desarrollo de aterosclerosis, como la hipertensión arterial sistémica³, la hipercolesterolemia⁴, el tabaquismo o la Diabetes Mellitus (DM)⁵⁻⁷, influyen de manera diferente en hombres y en mujeres.

En la mujer, estos factores se pueden asociar con otros factores de riesgo. Un ejemplo es la mayor incidencia de CI cuando se asocian tabaquismo y consumo de anticonceptivos orales. También existen diferencias en cuanto a

la sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos utilizados en el diagnóstico de la cardiopatía isquémica^{1,6-8}.

En lo que respecta al tratamiento, las mujeres tienen resultados menos satisfactorios que los hombres cuando se comparan terapias como la trombolisis o la cirugía de revascularización miocárdica.

Actualmente, se ha visto que cuando se trata de evaluar factores de riesgo, métodos de diagnóstico y medidas terapéuticas son necesarios proyectos de investigación diseñados específicamente para la mujer⁹.

1.1.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En España, la EC es la primera causa de mortalidad en varones y la segunda en mujeres⁶.

La Encuesta Nacional de Salud de 2003¹⁰ indica que el 5,03% de la población en general tiene algún tipo de enfermedad cardíaca, el 4,93% en varones y el 5,12% en mujeres respectivamente. Por CCAA, Andalucía tiene una media del 4,49%¹⁰, ligeramente por debajo de la media nacional.

La Europa Mediterránea es un área de baja incidencia de IAM¹¹. Comparado con otros países industrializados, la prevalencia de la angina en España no es tan baja como la incidencia del IAM y el índice de mortalidad por EC. Se ha especulado que algunos factores protectores (medioambientales o genéticos) pueden explicar la asociación entre la alta prevalencia de factores de riesgo y una presentación clínica más benigna de enfermedad cardíaca coronaria (por ejemplo, progresión lenta o placas de ateroma más estable)¹¹.

Las tasas de mortalidad por EC o por CI provocaron en España más del 30% de todas las muertes¹¹, situándolo entre los países con la mortalidad más baja de su entorno por dichas causas^{12,13}. En particular, la EC causó el 10,7 % de las muertes en 1993¹¹. Los registros poblacionales indican que la incidencia

de IAM en España es de las más bajas del mundo industrializado^{11,12}. Los registros hospitalarios de IAM proporcionan una visión clínica, complementaria de la epidemiológica¹²: la relación de incidencia acumulada de IAM en 1990-1992 fue de 207,5 por 100.000 y año en hombres con edades entre 25 y 74 años, y 48,5 por 100.000 y año en mujeres de la misma edad¹¹.

Otra forma de presentación de la CI es la angina de esfuerzo. La prevalencia de la angina en la población de 45 a 74 años es del 7,5%, observándose diferencias significativas entre las distintas CCAA¹². Al estratificar por edades (45-54, 55-64 y 65-74 años) esta prevalencia es del 5,3%, del 7,9% y del 8,0% respectivamente, en varones, y del 6,4%, del 7,1% y del 8,8% respectivamente en mujeres. En los varones, la prevalencia de angina era significativamente inferior a la global de España en las comunidades del País Vasco y Madrid, mientras que en las mujeres, la prevalencia era significativamente inferior a la global en Extremadura y el País Vasco, y superior a la media global en Andalucía y la Comunidad Valenciana.

Entre las características específicas de la EC en las mujeres cabe destacar su mayor dependencia de la edad, en comparación con los hombres¹⁴. La mortalidad por enfermedades cardiovasculares es superior en los hombres que en las mujeres teniendo una escasa dependencia con la edad⁶. En cambio, en las mujeres el incremento de la mortalidad cardiovascular con la edad es bastante superior al de la mortalidad total⁶, especialmente en el caso de la CI, que pasa de 8 muertes por 100.000 mujeres en el grupo de 45-54 años a 156 por 100.000 en el de 65-74 años¹⁵.

1.1.1.- Cardiopatía isquémica y factores de riesgo

De acuerdo con los resultados del metaanálisis recientemente realizado por Medrano y col en 2005¹⁶, de 48 estudios transversales, con medición de los factores de riesgo sobre más de 130.000 personas, indicaron que los principales factores de riesgo cardiovascular son, la hipertensión arterial (HTA) en los mayores de 65 años (66,7%), el exceso de peso en las mujeres (48,3%) y el tabaquismo en los hombres (41,1%).

Según el Estudio PANES¹², la prevalencia de HTA en España oscila entre el 20% y el 50%, siendo superior en mujeres que en varones, así, las CCAA de Baleares, Comunidad Valenciana, Asturias y Andalucía presentaron una prevalencia más alta, y las CCAA de Murcia, Extremadura, Cataluña y Navarra las más bajas.

Por otra parte, la misma encuesta¹⁰ indica que el 12,28% de la población total son hipertensos, siendo esta cifra en la población femenina de un 14,08%.

En las mujeres, el 11,3% tenían un ciclo menstrual normal, el 4,9% irregular y el 83,8% eran menopáusicas¹². La edad media de inicio de la menopausia fue de 48,2 años y únicamente el 2,2% de las mujeres menopáusicas declararon recibir tratamiento hormonal sustitutivo¹².

No se encontraron grandes diferencias por sexo en la prevalencia de HTA e hipercolesterolemia en el estudio realizado por Medrano y col¹⁶. El hábito de fumar y la DM son más frecuentes en varones que en mujeres, mientras que la obesidad es más frecuente en mujeres.

En el conjunto de la población general, la prevalencia de HTA oscila alrededor del 34%, pero en edades más avanzadas esta cifra llega, según los resultados del metaanálisis antes mencionado¹⁶, al 67% e incluso al 75% en algunos de los estudios analizados en dicho metaanálisis. Una proporción

importante de la población tiene niveles muy altos de presión arterial (PA) por encima de 160/95 mm de Hg.

El exceso de peso es el factor de riesgo cardiovascular más frecuente en España tanto en varones como en mujeres¹⁶. Según un estudio realizado por Tomas i Abadal en 2001¹⁷, la alta prevalencia de sobrepeso, (definido éste como un Índice de Masa Corporal (IMC) > 25) en los hombres (66,9%) puede estar sesgada por la mayor masa muscular, ya que si se considera el umbral de IMC > 30, la prevalencia disminuye a un 17,9%. Algunos autores han propuesto que el umbral de IMC debería ser elevado a 27.

La Encuesta Nacional de Salud de 2003¹⁰ indica que el 13,32% de la población en general tiene obesidad. Por sexos el 13,61% de las mujeres tienen obesidad, mientras que entre los hombres estas cifras son del 13,01%. Por CCAA, el 17,97% de las mujeres andaluzas son obesas, siendo la Comunidad Autónoma con mayor porcentaje.

La hipercolesterolemia (colesterol total > 250 mg/dl) afecta al 18-27% de los varones y al 17-24% de las mujeres. Si se considera el umbral de colesterol sérico en 240 mg/dl, estas cifras aumentan ligeramente. Un 23% de la población española presenta concentraciones de colesterol total por encima de 250 mg/dl; el 33% de éstos son fumadores (el 41% de los varones y el 24% de las mujeres), el 34% padece HTA, el 20% es obeso (el 18% de los varones y el 23% de las mujeres) y la DM afecta al 8% de las mujeres y al 12% de los varones. Estas cifras no son inferiores a las de otros países de nuestro entorno¹⁶. Según la Encuesta Nacional de Salud de 2003¹⁰, el 8,91% de la población total padece de altos niveles de colesterol, siendo en las mujeres de un 9,66%. Por CCAA, en Andalucía el 7,71% de la población total es hipercolesterolémica.

Destacan los resultados de prevalencia de hipercolesterolemia en escolares, con cifras similares a las obtenidas en la población adulta, aunque

en este caso concreto la precisión de los estimadores es pequeña debido al escaso número de estudios¹⁶.

La DM es menos frecuente que el resto de los factores de riesgo, tanto en varones como en mujeres¹⁶. En el estudio PANES por CCAA, en Andalucía se observó una prevalencia de DM significativamente superior a la global¹² (91). La Encuesta Nacional de Salud de 2003¹⁰ indica que el 5,02% de la población global es diabética, siendo del 6,01% en la Comunidad Autónoma de Andalucía, solo superada por la Comunidad de Castilla-La Mancha.

En cuanto al tabaco, los resultados de la Encuesta Nacional de Salud de 2003¹⁰ muestran que la prevalencia global es del 28,1% y que un 31% de la población con 16 ó más años es fumadora diaria¹⁰. Por otra parte, el 22,39% de las mujeres en España fuman, siendo las mujeres andaluzas con un 25,64% las que más fuman por CCAA.

1.2.- FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MUJER

Los mayores factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (*alta presión sanguínea, altos niveles de colesterol sanguíneo, y hábito de fumar*), están asociados positivamente con el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cardiovascular, y causa de mortalidad en hombres y mujeres¹⁸. La presencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular implica un alto riesgo de padecer enfermedad cardiovascular y/o enfermedad arterial coronaria comparando con las mujeres sin ningún factor de riesgo, igualándose al riesgo en la población masculina. El riesgo intermedio se puede definir como pacientes de más de 70 años con antecedentes de CI y algún factor de riesgo cardiovascular, angina en reposo prolongada con cambios en el ECG¹⁹.

Los principales factores de riesgo cardiovascular afectan tanto a hombres como a mujeres. Estos factores de riesgo además tienden a presentarse en combinación, no de forma aislada¹⁸.

1.2.1.- Edad

Aunque la incidencia de enfermedad coronaria aumenta conforme aumenta la edad²⁰, existe un rango de edad para el desarrollo de coronariopatía en la mujer. Después de los 60 años de edad la enfermedad coronaria constituye la principal causa de muerte entre las mujeres²⁰. En este grupo de edad, una de cada cuatro mujeres (al igual que uno de cada cuatro hombres) fallecen por enfermedad coronaria¹.

En promedio, la enfermedad se presenta en las mujeres de ocho a diez años después que en los hombres²¹. La edad promedio para el primer IAM es a los 52 años en los hombres mientras que en las mujeres es a los 64 años²².

1.2.2.- Expectativa de vida

Las mujeres tienen una mayor supervivencia que los hombres¹. En el estudio de Brett y col.²³ se estudiaron 1407 sujetos con CI (Estudio Epidemiológico de Seguimiento de la Primera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los EEUU). Se observó que durante el periodo de seguimiento fallecieron el 56% de los hombres frente al 46% de las mujeres. Después de hacer los ajustes necesarios para la edad y otros factores tradicionales de coronariopatía, encontraron que el riesgo relativo de muerte en las mujeres en relación con los hombres fue de 0,7²³.

Existen diferencias biológicas entre ambos sexos que influyen en esta mayor longevidad de las mujeres²⁴. Entre las más importantes se encuentran las diferencias existentes en el desarrollo de aterosclerosis. Las mujeres tienen lo que se ha denominado “inmunidad coronaria”, especialmente en los años previos a la menopausia, hecho que se ha atribuido a su estado hormonal^{1,7,8,23}. Actualmente se estudia si esta “ventaja” sobre los hombres puede extenderse también a la etapa postmenopáusica a través de la terapia de sustitución hormonal^{4,25}, como veremos más adelante.

Posiblemente la prevención primaria de la EC sea de mayor importancia en la mujer debido a que, a diferencia del hombre, las mujeres sufren con mayor frecuencia muerte súbita cardíaca²⁶.

1.2.3.- Hipertensión arterial sistémica

La hipertensión arterial (HTA) sistémica es el mayor factor de riesgo para la EC y está asociada con un aumento del riesgo de la morbilidad y mortalidad cardiovascular²⁷⁻²⁹. Además, la HTA es capaz de condicionar la cardiopatía hipertensiva, que consiste esencialmente en la hipertrofia del ventrículo izquierdo que ocurre como respuesta a la sobrecarga de presión¹. Por otra parte, la HTA debido a que acelera la progresión de la aterosclerosis, aumenta la postcarga del ventrículo izquierdo, lo que incrementa el estrés

parietal y el consumo miocárdico de oxígeno, además de que la hipertrofia ventricular izquierda secundaria a la hipertensión sostenida también condiciona un incremento en el consumo de oxígeno, factor clave en el desarrollo de CI^{1,6,7,30}.

Las mujeres con síndromes coronarios agudos tienen mayor incidencia de HTA que los hombres (54,6% vs 45,9%, $p < 0,001$)³¹. La cardiopatía hipertensiva, en conjunto con la aterosclerosis coronaria, es capaz de condicionar insuficiencia cardíaca, arritmias malignas y muerte súbita³².

La HTA representa un problema importante si tomamos en cuenta, además de su alta incidencia y prevalencia, el bajo porcentaje de pacientes tratados y el mal control que éstos tienen en lo que se refiere a sus cifras de presión arterial^{1,31}.

Aunque la etiología de la HTA no obedece a una causa única, en su fisiopatología intervienen diversos factores: la producción de agentes vasoactivos por parte del endotelio, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, las cininas y prostaglandinas, la resistencia a la insulina y las hormonas sexuales³³. La mayor frecuencia de hipertensión arterial en las mujeres después de la menopausia se ha relacionado con una menor producción endotelial de óxido nítrico³⁴.

Existen tres estadios en la HTA³⁵:

Normalidad; definida por la presencia de valores de PA por debajo de 120/80 mm de Hg en ausencia de factores de riesgo cardiovascular y/o marcadores de daño cardiovascular establecido.

Estadio 1, aquella situación en la que coexisten valores de PA 120-139/80-89 mm Hg junto con varios factores de riesgo y signos sutiles de afectación cardíaca y/o vascular, sin claro daño establecido de órganos diana (riñón, pulmón, corazón, hígado, etc).

Estadio 2, en el que se detecta ya daño establecido, aunque incipiente, de los órganos diana de la HTA que coexiste con multitud de factores de riesgo y unos valores de PA habituales de 140-159/90-99 mm Hg.

Estadio 3, en el que los pacientes habrían experimentado ya complicaciones cardiovasculares y/o hay evidencia de afección extensa y clara de uno o varios órganos diana, en presencia de elevación de la PA por encima de 140/90 mm Hg (aunque habitualmente se observan cifras > 160/100 mm Hg).

Para los mismos niveles de presión arterial, la morbimortalidad en la mujer siempre es menor respecto al varón^{36,37}. Este fenómeno, que se observa para todos los niveles de presión arterial sistólica y diastólica, es evidente en la mujeres entre 35 y 64 años de edad y es aún más marcado en aquellas mayores de 65 años³⁸. Es importante señalar que el desarrollo de HTA en la mujer se asocia con el incremento del peso corporal y el sedentarismo^{4,39-41}, por lo que la reducción del peso corporal^{1,40,41} en casos de sobrepeso y los ajustes en la dieta¹, así como el tratamiento farmacológico¹, juegan un papel de suma importancia en la prevención y tratamiento de la hipertensión en las mujeres.

La manifestación más precoz de repercusión cardíaca en el paciente con HTA es la presencia de Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI), detectada en el electrocardiograma o en el ecocardiograma. Además es un factor de riesgo independiente para la aparición de complicaciones vasculares en la población hipertensa, especialmente cerebrovasculares⁴².

Adicionalmente, indicar que la *Fibrilación Auricular* (FA), que se presenta con frecuencia en pacientes hipertensos (sobre todo asociada con la presencia de HVI)³⁵ es causa frecuente de fenómenos embólicos. La coexistencia de HTA y FA multiplica el riesgo de estos pacientes de presentar un evento de este tipo³⁵.

1.2.4.- Dislipemias

1.2.4.1.- Hipercolesterolemia

El colesterol se transporta en la sangre unido a las lipoproteínas. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) se denominan también lipoproteínas aterogénicas, porque favorecen el desarrollo de la aterosclerosis, mientras que las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se consideran “antiaterogénicas” porque previenen dicho desarrollo¹. Esta función antiaterogénica incluye su papel en el transporte inverso del colesterol y sus propiedades antioxidantes⁴³.

Tanto en hombres como en mujeres existe una asociación directa entre los niveles séricos de colesterol y el riesgo de cardiopatía isquémica: a mayores niveles de colesterol total existe un mayor riesgo de desarrollar coronariopatía⁴⁴. En las mujeres los niveles elevados de colesterol sérico no se asocian con un mayor riesgo de desarrollar HTA o enfermedad vascular cerebral⁴⁵, ni con un incremento en el riesgo de mortalidad por dichas causas⁴⁶.

El perfil lipídico en las mujeres es distinto al que presentan los hombres⁶. Las mujeres tienen unos niveles de HDL superiores a los de los hombres en todos los periodos de la vida, y estas concentraciones se reducen solo mínimamente a partir de la menopausia. Según los datos del estudio Framingham⁴⁷, un aumento de 10 mg/dl en el colesterol HDL comporta una reducción del 50% al 41% del riesgo coronario en las mujeres. Al diferenciar a las mujeres menores y mayores de 65 años, se observó en ambos grupos un aumento del riesgo relativo para la mortalidad por EC cuando las cifras de colesterol total superaban 240 mg/dl, en comparación con valores inferiores a 200 mg/dl. Los valores de HDL inferiores a 50 mg/dl se asociaban a un riesgo mayor que los superiores a 60 mg/dl. En las mujeres de menos de 65 años, las cifras de LDL por encima de 160 mg/dl, predecían el riesgo de EC frente a las cifras inferiores de 140 mg/dl, pero no ocurría igual en las mujeres menores de

65 años⁴⁷. Se ha postulado que un incremento de 1 mg/dl en la concentración de colesterol HDL supone una reducción aproximada de un 2-3% del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria⁴⁸.

Los niveles de colesterol total aumentan conforme aumenta la edad^{6,49}. Sin embargo, en las mujeres existen cambios específicos en los niveles de colesterol y de sus subfracciones en relación a la menopausia. Así, el nivel de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) es menor en las mujeres premenopáusicas en relación a las mujeres de la misma edad pero postmenopáusicas, y menor también que en los hombres de la misma edad^{6,50}. Los niveles de LDL aumentan después de la menopausia al mismo tiempo que disminuyen los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), lo cual indudablemente contribuye al desarrollo de enfermedad coronaria^{4,6,51}. En cifras, podríamos decir que, cada reducción del 1% en la cifra de colesterol se asocia con un descenso aproximado del 2% al 3% de riesgo de EC⁷.

Aunque durante mucho tiempo se creía que las mujeres no necesitaban de tratamiento hipocolesterolémico, actualmente se considera que las mujeres con cardiopatía coronaria e hipercolesterolemia deben recibir un tratamiento de reducción de colesterol tan intensivo como los hombres, sobre todo cuando se trata de mujeres postmenopáusicas⁵². Este tratamiento retrasa la progresión de las lesiones coronarias, evita la formación de nuevas lesiones y reduce complicaciones coronarias futuras^{53,54}.

1.2.4.2.- Hipertrigliceridemia

El papel de los niveles elevados de triglicéridos como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular aún está sometido a controversia a pesar de que las investigaciones llevan ya más de 30 años⁵⁵. La mayoría de los estudios epidemiológicos que valoran la asociación entre los niveles elevados de triglicéridos y el desarrollo de enfermedad coronaria han revelado una correlación positiva. Esta asociación parece ser más significativa en las

mujeres que en los hombres^{56,57}. Por otra parte, hay estudios⁵⁸ que indican que los niveles elevados de triglicéridos acompañados de niveles bajos de c-HDL, son un fuerte predictor del riesgo de padecer enfermedad coronaria.

En la mujer los niveles altos de triglicéridos se presentan como un factor de riesgo coronario en mujeres postmenopáusicas y especialmente cuando las concentraciones son superiores a 400 mg/dl⁶.

1.2.4.3.- Lipoproteína A

La lipoproteína A es una molécula que viaja en la sangre y que consiste en un núcleo de colesterol, fosfolípidos y apoproteína B-100. Este núcleo tiene la misma estructura que las LDL; la única diferencia entre la lipoproteína A y las LDL es que la primera tiene, además de la ApoB-100, otra apolipoproteína denominada apolipoproteína A (Apo-A)⁵⁹. Esta molécula de Apo-A tiene una gran similitud con el plasminógeno, por ello se ha propuesto que uno de los principales mecanismos a través del cual se incrementa el riesgo de enfermedad coronaria es por interferir con la generación de plasmina, necesaria para el proceso de fibrinólisis⁶⁰. Los niveles de lipoproteína-A están determinados genéticamente⁶¹.

Los niveles de lipoproteína-A se relacionan de forma directamente proporcional con la incidencia del IAM⁶². El riesgo relativo de IAM se eleva en aquellos individuos que tienen niveles elevados de lipoproteína-A y LDL. Sin embargo, aún no se ha demostrado el papel de las concentraciones altas de lipoproteína-A en pacientes con niveles normales de lípidos⁶². La lipoproteína-A es un contribuyente de EC en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas menores de 65 años⁶.

1.2.5.- Tabaquismo

El tabaquismo constituye la principal causa modificable de enfermedad arterial coronaria en la mujer, aunque tal vez la más difícil de eliminar. En los

EEUU más del 50% de los infartos de miocardio en mujeres de mediana edad son atribuibles al tabaquismo⁶³. El riesgo de enfermedad arterial coronaria es particularmente más elevado en mujeres que fuman en relación a los hombres que lo hacen: las mujeres fumadoras tienen diez veces mayor riesgo de padecer un IAM que los hombres fumadores⁶⁴.

El tabaquismo multiplica por más de dos la incidencia de coronariopatía y aumenta la mortalidad secundaria de EC aproximadamente un 70%⁷. En los fumadores activos existe una clara relación dosis-respuesta entre el número de cigarrillos fumados actualmente y el riesgo de coronariopatía⁷, así el riesgo de IAM aumenta 2,5 veces en las mujeres que fuman de 1 a 4 cigarrillos/día⁶.

El riesgo de enfermedad cardiovascular en las mujeres mayores que toman anticonceptivos orales se incrementa de forma muy importante si se asocia al tabaquismo, inclusive ante niveles normales de colesterol y sin ningún otro factor de riesgo asociado⁶⁵. También se ha observado que el consumo de tabaco reduce la edad de la menopausia en una media de 1.5 a 2 años y la mayor duración del estado menopáusico puede aumentar el riesgo coronario⁶.

El riesgo de EC desciende rápidamente después de abandonar el tabaco⁷.

1.2.6.- Alteraciones metabólicas

1.2.6.1.- Resistencia a la insulina

Se ha descrito la existencia de un síndrome de resistencia a la insulina, también denominado “síndrome de enfermedad metabólica”, que está integrado por, la resistencia a la insulina, la obesidad, la dislipemia y la HTA sistémica.

La resistencia a la insulina constituye un factor independiente de riesgo para enfermedad cardiovascular⁶⁵. Estas personas tienen niveles elevados de insulina plasmática y generalmente tienen también hipertrigliceridemia, HTA y sobrepeso, factores todos ellos que contribuyen a aumentar el riesgo cardiovascular. Sin embargo, se ha demostrado que incluso personas asintomáticas pero con hiperinsulinemia, tienen un mayor riesgo de padecer enfermedad arterial coronaria⁶⁶. Este factor se incrementa con la edad en las mujeres postmenopáusicas⁶⁷.

1.2.6.2.- Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus es un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de CI. *Per se*, ésta patología ocupa uno de los primeros lugares como causa de muerte entre las mujeres y aproximadamente la mitad de esta mortalidad se debe a CI¹. Las mujeres diabéticas tienen tasas de EC similares a las de los hombres con la misma enfermedad⁶. A menudo, pacientes con DM pueden tener una EC asintomática y, el primer signo puede ser un IAM o la muerte cardíaca⁶⁸.

La DM es un potente predictor de riesgo cardiovascular en las mujeres e incrementa las posibilidades de presentar una enfermedad coronaria de 3-7 veces⁶⁹. Las mujeres mayores de 45 años tienen el doble de probabilidad que los hombres de sufrir DM⁶. La mortalidad entre las mujeres diabéticas que sufren un IAM es más alta que las no diabéticas^{1,68}.

La American Heart Association, le concede el doble de importancia a la DM en las mujeres a la hora de calcular el riesgo de EC⁶⁹. Aproximadamente del 75% al 80% de las personas con DM tipo II morirán de enfermedad cardiovascular^{68,71}.

Lundberg y col⁷² encontraron un riesgo relativo de IAM de 2,9 en hombres diabéticos y de 5,0 en mujeres, mientras que en el estudio Framingham⁷³, el riesgo de un evento coronario en una mujer diabética era de

5,4 veces superior que en una mujer no diabética. La mortalidad total fue cuatro veces mayor en los hombres con DM y siete veces mayor en las mujeres con DM cuando se compararon con la población no diabética⁷². Se desconoce el mecanismo exacto por el cual se observa lo anterior, aunque se ha atribuido al efecto de la DM sobre los lípidos séricos y sobre la presión arterial en las mujeres⁷⁴.

También existen diferencias en cuanto a los predictores de coronariopatía entre los sujetos diabéticos dependiendo del sexo. Lloyd y col⁷⁵ encontraron que para la enfermedad arterial coronaria son diferentes entre hombres y mujeres con DM insulino-dependientes. La actividad física, la relación cintura/cadera y la sintomatología depresiva fueron predictores de riesgo de EC solo en mujeres, mientras que la nefropatía diabética solo lo fue de EC en hombres⁷⁵.

Recientemente el Comité de Expertos de la Asociación Americana de la Diabetes⁷⁶, recomienda que los niveles de referencia de glucosa disminuyan de 6,1 mmol/l (110 mg/dl) a 5,6 mmol/l (100 mg/dl).

1.2.6.3.- Menopausia

La menopausia se define como la desaparición definitiva de la menstruación durante un año de amenorrea, como resultado de la pérdida de la función ovárica⁷⁷. La menopausia rara vez ocurre antes de los 35 años de edad o después de los 55; el promedio de edad durante la cual sobreviene la menopausia es de 50 años⁷⁸.

La incidencia de EC en las mujeres premenopáusicas es mucho menor que en las mujeres postmenopáusicas de la misma edad. Sin embargo esta incidencia se incrementa considerablemente después de los 50 años, lo que sugiere una relación directa entre la disminución de estrógenos endógenos y el desarrollo de la EC. No obstante, algunos investigadores no están de acuerdo

con esta explicación ya que señalan que el riesgo de CI se incrementa por efecto de la edad, no por efecto de la menopausia⁷⁹.

En mujeres premenopáusicas con angina inestable se ha observado una variación cíclica en la frecuencia de la isquemia miocárdica y la función endotelial. Esta variación está asociada con la alteración de las hormonas, especialmente estrógenos, durante el ciclo menstrual⁸⁰.

La incidencia de HTA sistémica se incrementa en las mujeres postmenopáusicas⁸¹ con los consecuentes efectos sobre la aterosclerosis.

La convergencia de diversos hechos sirvió para destacar el interés del tratamiento hormonal postmenopáusico como medida preventiva coronaria en las mujeres⁸, aunque en la actualidad no es muy recomendable por provocar un aumento de efectos adversos, según el ensayo clínico Women's Health Initiative (WHI, *Iniciativa para la Salud de las Mujeres*)⁸². Dicho ensayo se diseñó únicamente para establecer los beneficios y riesgos a largo plazo del tratamiento hormonal sustitutivo con respecto a la prevención de enfermedad cardiovascular, debiéndose suspender por la presentación frecuente de acontecimientos adversos graves en las mujeres tratadas, recomendándose, por tanto que la terapia hormonal sustitutiva no debe utilizarse para la prevención a largo plazo de la enfermedad cardiovascular.

1.2.6.4.- Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos hormonales orales producen diversos efectos que pudieran estar relacionados con un mayor riesgo para la enfermedad arterial coronaria en la mujer, ya que elevan los niveles de c-LDL, disminuyen los niveles de c-HDL, provocan alteraciones en la resistencia a la insulina, disminuyen la tolerancia a la glucosa, elevan los niveles de angiotensinógeno, tienen un efecto trombogénico importante¹ y producen una elevación moderada de la presión arterial, aunque generalmente dentro de rangos normales⁶.

Estos preparados son más trombogénicos que aterogénicos y en la actualidad no constituyen un factor de riesgo para la enfermedad coronaria⁸³, excepto cuando los toma una mujer añosa y fumadora, ya que en este grupo de mujeres el riesgo de enfermedad arterial coronaria se eleva hasta en 20,8 veces⁸⁴. Es más, existe un aumento del riesgo de IAM cuando los contraceptivos se combinan con el hábito tabáquico, principalmente en mujeres mayores de 35 años⁶. Por el contrario, no existe evidencia de que una baja dosis oral de contraceptivos incremente el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres por debajo de los 30 años o en fumadoras sin otros factores de riesgo cardiovascular⁶. También se ha observado que las mujeres hipertensas sin tratamiento incrementan su riesgo de enfermedad arterial coronaria si fuman y toman anticonceptivos hormonales⁸⁴.

1.2.6.5.- Obesidad

La prevalencia de obesidad se ha incrementado tanto en hombres como en mujeres en la última década¹; de hecho, más del 30% de las mujeres blancas son obesas⁶. La obesidad en las mujeres se iguala a la masculina en la quinta década de vida y la supera a partir de la sexta⁷⁰. La obesidad, particularmente con adiposidad central, es un factor de riesgo importante de cardiopatía coronaria en la mujer⁸⁴.

Con la finalidad de establecer un criterio más objetivo en el diagnóstico de la obesidad se ha diseñado el índice de masa corporal o índice de Quetelet (peso en kg dividido por la altura en metros al cuadrado (kg/m^2))^{6,7}. Los estudios de la National Health and Nutricional Examination Survey (NHANES I) han definido el sobrepeso como el índice de masa corporal igual o superior a 27,8 para los hombres y de 27,3 en las mujeres⁷.

La obesidad empeora diversos factores de riesgo coronario, como la hipertensión, la DM y la hipercolesterolemia, y es un predictor de episodios de EC tanto en hombres como en mujeres^{41,86}. La obesidad por sí misma se asocia con niveles más elevados de triglicéridos séricos y de colesterol unido a

LDL, así como con niveles disminuidos de colesterol unido a HDL. Además la obesidad se asocia con aumento de las cifras de presión tanto sistólica como diastólica. Se ha demostrado que los cambios en el peso corporal se asocian significativamente con el riesgo de desarrollar hipertensión arterial, sobre todo en mujeres menores de 45 años de edad⁸⁷.

La obesidad y el sedentarismo, del que hablaremos a continuación, son factores de riesgo para enfermedad cardiovascular que generalmente se presentan asociados¹.

1.2.7.- Sedentarismo

Caspersen y col.⁸⁸ definen la actividad física como “cualquier movimiento corporal producido por la musculatura esquelética que origina un gasto energético”. También indican que el ejercicio, es un componente de la actividad física que se puede definir como “el movimiento corporal repetitivo, planificado y estructurado que se lleva a cabo para mejorar o mantener uno o más componentes de la capacidad física”. La capacidad física “es una serie de atributos que la gente tiene o consigue y que se relaciona con la capacidad para desarrollar una actividad física”.

La inactividad física se asocia con un incremento del riesgo de desarrollar CI^{1,89}, y tiene una alta prevalencia en los países industrializados¹. El sedentarismo en la mujer es superior al hombre en cualquier edad⁷⁰, y la respuesta que éstas tienen al ejercicio es diferente⁶. Las mujeres tienen el corazón más pequeño y aumentan el gasto cardíaco elevando la frecuencia cardíaca, mientras que los hombres lo elevan mediante un aumento del volumen latido⁶.

Existe abundante información acerca de los beneficios del ejercicio sobre la salud, procedente de los datos obtenidos en hombres y, en parte, en mujeres, para establecer que la falta de actividad física es un importante factor de riesgo en las enfermedades cardiovasculares y permitir el desarrollo de

pautas que recomienden la intensidad y la duración de la actividad en cada individuo⁸⁹.

Diversos estudios relacionan el aumento de los niveles de actividad física durante el tiempo libre con menor riesgo de EC. Estos trabajos señalan que las mujeres físicamente activas tienen aproximadamente un 60-70% menos de riesgo de EC que las mujeres sedentarias⁸⁹.

1.2.8.- Factores hemostáticos

La hemostasis en el sistema circulatorio resulta de una interacción equilibrada entre la coagulación y el sistema fibrinolítico¹. Estos sistemas están en equilibrio dinámico y cualquier desequilibrio puede llevar a un incremento en el riesgo de la trombosis. Este equilibrio puede estar alterado en la pared del vaso aterosclerótico: comúnmente, el evento crítico que convierte una placa aterosclerosa asintomática en una sintomática es la *trombosis*¹. En este caso, la trombosis se inicia generalmente sobre la ruptura de la placa, proceso que expone a la sangre circulante a sustancias procoagulantes presentes en el lecho necrótico y/o matriz extracelular de la pared del vaso. Mientras que estos trombos se remueven normalmente por el sistema fibrinolítico, la presencia del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) puede prevenir la activación de este sistema¹.

Partiendo de esta base, la trombosis intracoronaria se puede ver favorecida o por un incremento en los factores que promueven la coagulación o por una disminución en la fibrinólisis¹. Esta última puede ser secundaria a un aumento en los niveles de sustancias como el PAI-1 o inhibidor del activador del plasminógeno, factor que inhibe la fibrinólisis¹.

1.2.9.- Hiperhomocisteinemia

Los niveles plasmáticos elevados de homocisteína constituyen un factor de riesgo para la enfermedad arterial coronaria⁹⁰. La homocisteinuria se refiere

a un grupo de defectos raros de nacimiento del metabolismo de homocisteína que da lugar a concentraciones elevadas circulantes (mayor de 100 $\mu\text{mol/l}$) y de homocisteína urinaria, producto del metabolismo de la metionina. Una característica de los pacientes con esta condición es la enfermedad vascular prematura⁹⁰.

1.2.10.- Hiperandrogenismo

Birdsall y col.⁹¹ encontraron una relación directa entre las mujeres con ovarios poliquísticos y la enfermedad arterial coronaria, al encontrar en este grupo de mujeres lesiones coronarias de mayor gravedad. En estas mujeres se observan niveles más elevados de testosterona libre, péptido C, y triglicéridos, con cifras mas bajas de c-HDL y cierto grado de resistencia a la insulina.

1.3.- SINTOMATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MUJER

1.3.1.- Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la CI varían entre el hombre y la mujer en cuanto a su incidencia, presentación y significado pronóstico. Igualmente varían los resultados de los diversos métodos utilizados en el diagnóstico de esta enfermedad¹.

Existen características clínicas comunes y otras diferenciales en el tiempo y forma de presentación de la CI en la mujer⁹². Es evidente que determinadas características específicas relacionadas con el sexo femenino, como es la producción hormonal de estrógenos, van a condicionar la fisiopatología del desarrollo de la enfermedad en edades más jóvenes. Es difícil determinar si otras diferencias son atribuibles a diferentes mecanismos fisiopatológicos o una identificación, valoración y abordaje terapéutico diferente de dicha patología en las mujeres⁹². Se sabe que existe una variación circadiana en la presentación de la CI en general, incluyendo la presentación

del IAM y de la muerte súbita cardíaca⁹³. No obstante, las mujeres con EC tienen un patrón de actividad isquémica muy similar al de los hombres⁹³.

Las presentaciones atípicas de la angina son más frecuentes en las mujeres que en los hombres⁹⁴. Las mujeres con isquemia tienen más probabilidad que los hombres para indicar un umbral de dolor variable, dolor inframamario, palpitaciones o dolor agudo y/o punzante. No obstante, hay que considerar que, como síntoma aislado, el dolor torácico en la mujer es más común y normalmente no se debe a la EC^{94,95}.

Las presentaciones atípicas de la angina son también más frecuentes en pacientes de mayor edad (los cuales a menudo tienen disnea, debilidad, o sudoración) que en pacientes jóvenes y en pacientes con DM (con episodios isquémicos atípicos o incluso silentes) que los pacientes sin DM; es necesario, por tanto, un alto nivel de sospecha para el diagnóstico de esta enfermedad⁹⁴.

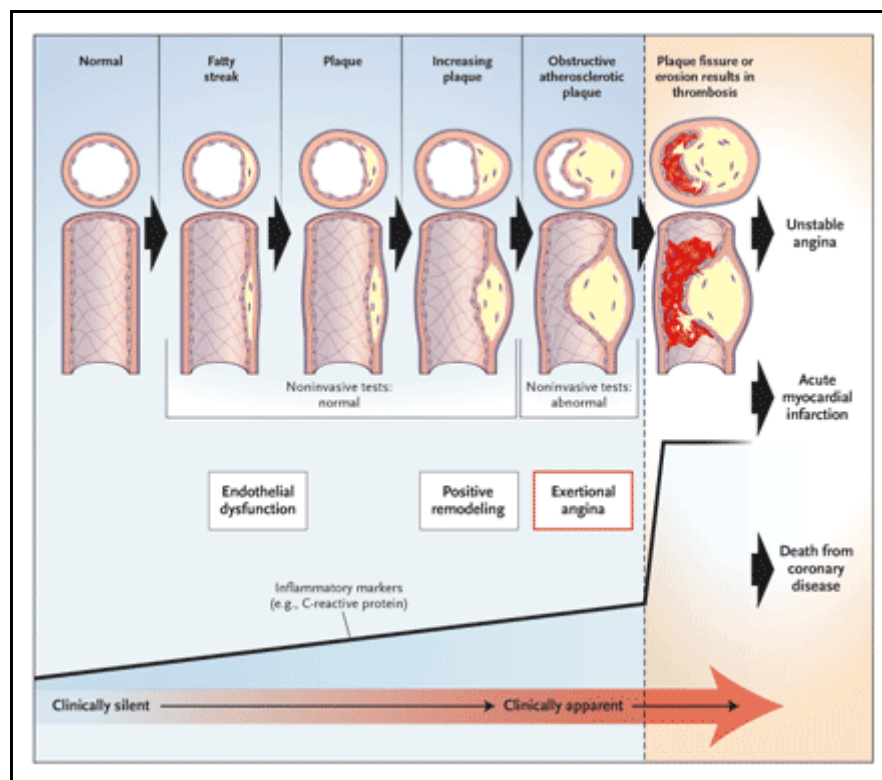
Las manifestaciones clínicas tienen lugar en la mujer a edades más tardías que en el varón (6-10 años)^{92,96}. La incidencia de IAM aumenta con la edad en ambos sexos, y las diferencias entre mujeres y hombres se van reduciendo hasta llegar a edades avanzadas, superiores a 75 años, en las cuales se puede observar que las mujeres llegan a igualar a los hombres en la incidencia de infarto.

1.3.2.- Angina de pecho

La angina ocurre cuando hay isquemia regional miocárdica provocada por una inadecuada perfusión miocárdica y es normalmente, pero no siempre, inducida por un incremento en los requerimientos del oxígeno miocárdico⁹⁴. Las características principales de la angina de pecho estable crónica incluyen una reversibilidad completa de los síntomas y una repetición de los ataques anginosos con el tiempo, típicamente durante meses o años⁹⁴.

Cuando progresa la aterosclerosis coronaria (Figura 1), hay una deposición de la placa externa del lumen de la arteria; la placa puede extenderse concéntricamente o excéntricamente sin comprometer el lumen⁹⁴. Así pues, la prueba de estrés o la angiografía puede no sugerir enfermedad coronaria incluso en presencia de una aterosclerosis significativa. Cuando la aterosclerosis empeora, la invasión de la placa en el lumen puede dar como resultado una obstrucción y angina⁹⁴.

Figura 1.- Progresión de la arteriosclerosis coronaria (tomado de Abrams J. *Chronic Stable Angina. N Engl J Med.* 2005; 352: 2524-33).⁹⁴



La angina típica o definitiva puede ser definida como: (i) dolor torácico subesternal que está (ii) provocado por el esfuerzo o el estrés emocional y (iii) aliviado con el reposo y la nitroglicerina^{94,97}. El dolor torácico ocurre durante la noche y está descrito por los pacientes con angina estable crónica, particularmente en mujeres⁹⁸. La angina atípica o probable en hombres mayores de 50 años o en mujeres mayores de 60 está asociada con cerca de un 50% de probabilidad de CI⁹⁷.

En presencia de sintomatología, las mujeres tienen menos probabilidades que los hombres de ser diagnosticadas y tratadas correctamente. Se ha aducido como causa la dificultad para identificar los síntomas de síndrome coronario agudo (SCA) en las mujeres, no solo en la forma de presentación de los mismos, sino también en la forma en que las mujeres lo expresan⁹². En un análisis reciente realizado por los investigadores del registro GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*)⁹⁹, incluyendo a más de 20.000 pacientes con SCA, se demostró que, aquellos casos en los cuales la sintomatología no incluía dolor torácico (que eran el 8,4%, definidos como síntomas atípicos en el estudio) eran infradiagnosticados en fases iniciales y por ello, infratratados, constituyendo un grupo de especial riesgo con una tasa mayor (estadísticamente significativa) de complicaciones graves (insuficiencia cardíaca y renal, shock cardiogénico y arritmias) y de muerte. En este análisis la edad avanzada, sexo femenino, DM, HTA e insuficiencia cardíaca resultaron ser factores predictores independientes para la presencia de síntomas atípicos en la presentación de SCA⁹⁹.

Las diferencias de la percepción del dolor pueden ser inherentes al sexo, lo cual puede explicar los distintos síntomas en hombres y en mujeres¹⁰⁰. Patel y col.¹⁰¹, analizaron 15 estudios que identifican síntomas en mujeres y hombres, incluyendo a una población global de más de 10.300 pacientes, en los cuales el síntoma predominante fue el dolor torácico en ambos sexos. Si se analiza el dolor, las mujeres lo refieren más como peso, opresión e incluso como dolor punzante que los hombres. Por otro lado, las mujeres refieren, con mayor frecuencia que los hombres, síntomas considerados atípicos como dolor en la espalda, mandíbula, disnea, náuseas, vómitos, cansancio o debilidad^{101,102}. El dolor torácico típico es el síntoma más frecuente y el mayor predictor de SCA también en las mujeres y las diferencias en la manifestación de la sintomatología no se observan de manera generalizada¹⁰¹.

La historia clínica demuestra que las mujeres refieren con mayor frecuencia “dolor en el pecho”, aunque éste no representa verdadera angina de pecho con tanta frecuencia como en los hombres¹. Las mujeres tienen una

mayor frecuencia de dolores torácicos de carácter atípico^{96,103}, por un lado debido a la mayor prevalencia de dolor torácico de origen no coronario y, por otro lado por la mayor frecuencia de isquemia miocárdica de mecanismo diferente a la arteriosclerosis coronaria epicárdica, como la angina microvascular. Los síntomas más frecuentes en mujeres son fatiga, disnea y dolor en el hombro que irradia hacia la mandíbula o la parte superior de la espalda^{100,101,102}. Otros síntomas comunes incluyen alteración del sueño, indigestión, ansiedad, dolor en mandíbula, náuseas y vómitos¹⁰⁴. Las mujeres tienen más probabilidad que los hombres de presentar dolor en la parte media de la espalda, náuseas o vómitos, disnea y palpitaciones.

Estos dos hechos, la menor prevalencia de enfermedad coronaria epicárdica y la mayor frecuencia de dolores torácicos de otras etiologías, hacen que las mujeres remitidas a las diferentes técnicas diagnósticas no invasivas en el estudio de la EC tengan una menor probabilidad pre-test⁹⁶. Por ello, la especificidad y el valor predictivo positivo de las pruebas diagnósticas será inferior que en los varones, como veremos más adelante.

A pesar de que la prevalencia de EC es inferior en las mujeres, una vez establecido el diagnóstico de enfermedad coronaria epicárdica la mujer presenta un pronóstico más desfavorable⁹⁶. Esto se aprecia especialmente en los pacientes con IAM, donde la mortalidad de las mujeres es aproximadamente el doble que la de los varones, hecho que se atribuye fundamentalmente, como ya se ha comentado, a la mayor edad de las mujeres⁹⁶. También ocurre algo similar en la mortalidad y la tasa de complicaciones asociadas a los procedimientos de revascularización coronaria, tanto quirúrgica como percutánea⁹⁶.

Las mujeres con dolor torácico a estudio, con angina o en situación post-infarto, se someten con menor frecuencia que los varones a procedimientos diagnósticos tanto no invasivos (prueba de esfuerzo y otras pruebas de detección de isquemia) como invasivos⁹⁶. La menor probabilidad pre-test de las mujeres y, por otra parte, la mayor morbilidad de los

procedimientos de revascularización coronaria, han hecho que las mujeres con diagnóstico o sospecha de CI sean remitidas para la realización de pruebas no invasivas con menor frecuencia que los varones⁹⁶. Son múltiples los datos que indican que las mujeres sufren una discriminación en cuanto al manejo diagnóstico y terapéutico de la cardiopatía isquémica⁹⁶.

1.3.3.- Infarto agudo de miocardio (IAM)

La aparición de un IAM o muerte súbita cardíaca como primera manifestación clínica de isquemia miocárdica es más frecuente en los hombres que en las mujeres; en éstas es más frecuente que la primera manifestación sea la angina de pecho¹. Si bien la localización del infarto no muestra diferencias entre ambos sexos, las complicaciones son más frecuentes en las mujeres, tal vez por tener con más frecuencia insuficiencia cardíaca, edad avanzada y estados comórbidos asociados¹⁰⁵.

La frecuencia de mujeres en el IAM con elevación del segmento ST (IAMEST) es de alrededor del 24% respecto a la población en general, mientras que en el SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) la presencia de mujeres se incrementa aproximadamente hasta el 33%⁹². También es más frecuente en mujeres el IAM silente, los infartos transmurales, los reinfaros precoces y la angina postinfarto⁶⁹. Además la edad se relaciona directamente con la forma de presentación de la clínica.

Existe un tipo de IAM silente, si no está acompañado de malestar torácico u otros síntomas¹⁰⁶.

En el momento de ingreso por IAM, la edad media de las mujeres es superior a la del varón⁶⁹. En contrapartida, los infartos en la mujer tienen una morbimortalidad más elevada⁶⁹. Las mujeres con infarto tienen con mayor frecuencia HTA y DM, además de presentar más riesgo de rotura cardíaca y mayor probabilidad de accidente cerebrovascular⁶⁹. Otras complicaciones, como la fibrilación auricular, las taquicardias paroxísticas supraventriculares y

el bloqueo auriculoventricular también son más habituales; sin embargo, la muerte súbita es menos frecuente en las mujeres⁶⁹.

Aunque los pacientes tratados con fibrinolíticos tienen una mortalidad significativamente más baja que otros grupos de pacientes similares sin fibrinólisis¹⁰⁷, en general las mujeres que padecen un IAM presentan mayor mortalidad global durante la hospitalización y durante el primer mes posterior al episodio¹⁰⁸, aunque es la edad avanzada de las mujeres en el momento de la presentación el factor contribuyente más significativo para la menor supervivencia de las mujeres frente a los hombres¹⁰⁹. De hecho, la mortalidad de las mujeres con IAM es aproximadamente el doble que la de los varones¹⁰³.

El incremento de la mortalidad se ha observado también en la fase crónica del proceso, así pues, después de un IAM el 38% de las mujeres morirán en el año siguiente a la hospitalización, si se compara con el 25% de los hombres¹¹⁰. Estos datos confirman el peor diagnóstico para la mujer con enfermedad cardiovascular respecto a los hombres.

1.3.4.- Lesiones obstructivas en las arterias coronarias

La capacidad de detectar hemodinamicamente la estenosis coronaria significativa depende del desarrollo del flujo sanguíneo diferenciado entre las arterias coronarias normales y dañadas¹¹¹.

Las mujeres no solo desarrollan la enfermedad coronaria con un retraso temporal en relación a los hombres, sino que a su vez presentan una menor extensión y severidad de las lesiones coronarias. Ello es apreciable a lo largo de todo el espectro del SCA tanto en estudios aleatorizados¹¹²⁻¹¹⁵ como en registros¹¹⁶. Cabe destacar que las poblaciones de los estudios aleatorizados han de cumplir los mismos criterios de inclusión y exclusión en ambos sexos y por tanto, el perfil de la anatomía observado podría estar más directamente relacionada con el sexo.

Existe un mayor porcentaje de mujeres con arterias coronarias sin lesiones angiográficamente obstructivas y menor afectación coronaria de tres vasos que los hombres en todo el espectro del SCA^{113,115}. La alta prevalencia de EC no obstructiva y la enfermedad de un solo vaso en mujeres da como resultado una disminución de la exactitud diagnóstica y valores más altos de falsos positivos para las pruebas no invasivas en mujeres respecto a los hombres¹¹⁷.

1.4.- ESTUDIOS GAMMAGRÁFICOS EN MEDICINA NUCLEAR

Las técnicas de imágenes en la Medicina Nuclear están basadas en el uso de detectores externos que permiten visualizar una distribución de un radiofármaco dentro del cuerpo humano¹¹⁸. La información tridimensional (3-D) sobre la distribución de un radiofármaco puede ser obtenida usando la Tomografía Computerizada por Emisión de Fotón Simple (SPECT)^{118,119}. Esta técnica ofrece la posibilidad de examinar diferentes procesos fisiológicos y bioquímicos que tienen lugar en el organismo humano¹¹⁸.

Cada parte del sistema es un detector de centelleo separado, compuesto por un colimador, un cristal de INa activado con TI (NaI (TI)), tubos fotomultiplicadores, un analizador de pulsos, y un circuito de posicionamiento espacial¹¹⁹. Cuando un rayo gamma viaja a través del colimador y choca con el cristal, provoca un centelleo en el interior de los fotomultiplicadores que se transforma en una señal eléctrica^{118,119}. La intensidad de ésta señal está relacionada con la energía del rayo gamma, y es medido por los analizadores de pulso.

1.4.1.- Imagen tomográfica (SPECT)

Los estudios mediante SPECT son realizados mediante una gammacámara rotatoria con uno o múltiples detectores¹¹⁸. La SPECT combina la vista planar adquirida sobre múltiples ángulos alrededor del eje del cuerpo para dar cortes transaxiales que muestran la cantidad relativa de radiactividad detectada en cada punto de la imagen en un volumen tridimensional^{118,119}. Esta visión tridimensional permite una mejor localización de defectos y mejora el análisis en toda su extensión. Estas propiedades hacen del SPECT una técnica importante para la imagen cardíaca¹¹⁹, habiéndose demostrado que su sensibilidad y especificidad para detectar la extensión de la enfermedad arterial coronaria es mayor comparada con las técnicas planares cualitativas¹¹⁹.

1.4.2- Estudio de perfusión miocárdica en medicina nuclear

La gammagrafía de perfusión, es una técnica ampliamente usada en la clínica para valorar el flujo sanguíneo regional coronario para el diagnóstico y pronóstico de la EC^{1,118}. La imagen obtenida con radionúclidos tiene la ventaja de proveer la información sobre el territorio arterial coronario afectado y la extensión del miocardio en riesgo¹²⁰.

La prueba diagnóstica consiste en realizar dos estudios gammagráficos en el paciente, uno en reposo y otro tras la realización de un esfuerzo, bien físico (ergometría) o bien mediante estímulo farmacológico (dipiridamol, adenosina o dobutamina)^{103,121,122}. El estudio se realiza en cada caso tras la administración de un radiofármaco tecneciado (^{99m}Tc-tetrofosmina, ^{99m}Tc-sestamibi) o no tecneciado (²⁰¹Talio (²⁰¹Tl)).

Tanto la ergometría como el estrés con vasodilatadores pueden aumentar el flujo sanguíneo a rangos en los cuales la EC puede ser detectada por diferencias entre los vasos normales y estenóticos. El estrés farmacológico parece ser más uniforme en su vasodilatación que la ergometría y más apropiado para pacientes con capacidad de ejercicio limitada¹¹¹.

1.4.3.- Indicaciones de la gammagrafía de perfusión miocárdica con radionúclidos

Según la Guía de Procedimientos para la Imagen de Perfusión Miocárdica con Radionúclido^{123,124}, las indicaciones más importantes son:

- Evaluar la presencia y grado de obstrucción coronaria en pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria.
- Ayudar a la gestión de los pacientes con enfermedad coronaria conocida:

- * Para determinar la probabilidad de futuros eventos coronarios, por ejemplo después de un IAM o relacionado con una propuesta de cirugía no cardíaca.
 - * Guiar las estrategias de la revascularización miocárdica para determinar la significación hemodinámica de las lesiones coronarias.
 - * Evaluar la adecuación de la revascularización percutánea y quirúrgica.
- Evaluar la viabilidad miocárdica e hibernación, particularmente con referencia a la revascularización planeada.
 - Indicaciones especiales:
 - * Evaluar la significación hemodinámica de las arterias coronarias conocidas o con sospecha de anormalidad.
 - * Evaluar la significación hemodinámica de los aneurismas coronarios en la enfermedad de Kawasaki.

1.4.4.- Características de los radiofármacos empleados en la gammagrafía de perfusión miocárdica

El primer isótopo utilizado en los estudios de perfusión miocárdica fue el $^{201}\text{Tl}^{103}$. Sin embargo desde los años 80, disponemos de fármacos que pueden ser marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}^{103,125}$. Los agentes de perfusión miocárdica han sido desarrollados para usar las propiedades físicas favorables del $^{99\text{m}}\text{Tc}^{125}$. Las ventajas potenciales de los agentes de perfusión miocárdica con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en comparación con el ^{201}Tl incluyen:

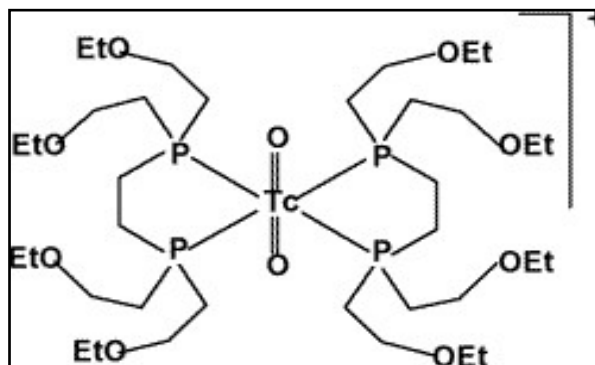
1. La emisión de un fotón de 140 KeV del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es la ideal para la imagen en una gammacámara estandar^{125,103}.

2. La energía del fotón de 140 KeV del ^{99m}Tc es menos atenuada por el tejido blando comparada con la energía de 69 a 83 KeV del ^{201}Tl ¹²⁵.
3. El periodo de semidesintegración de 6 horas del ^{99m}Tc comparado con las 73 horas del ^{201}Tl permite administrar mayores actividades de ^{99m}Tc y mejora la estadística de conteo¹²⁵.
4. Debido a que el ^{99m}Tc se produce en un generador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ para uso médico, es disponible para uso urgente¹²⁵.
5. Mejora la dosimetría del paciente¹²⁵.
6. Además, sus características físicas son idóneas para la realización de una adquisición en modo SPECT¹⁰³.

1.4.4.1.- ^{99m}Tc -Tetrofosmina

El complejo de ^{99m}Tc del ligante tetrofosmina [P53, 1,2-bis(bis(etoxietil)fosfino)etano] es un complejo catiónico de tecnecio fosfino dioxo ($[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{tetrofosmina})_2\text{O}_2]^+$) (^{99m}Tc -TF) que se prepara a partir de una formulación líquida y una formulación en un equipo reactivo liofilizado^{126,127}, con una alta pureza radioquímica y una estabilidad del complejo de 12 horas¹²⁸.

Figura 2.- Estructura química de la ^{99m}Tc -Tetrofosmina



La ^{99m}Tc -tetrofosmina (^{99m}Tc -TF) da unas imágenes de perfusión cardiaca de alta calidad con una sensibilidad y especificidad excelente para detectar la enfermedad arterial coronaria¹²⁹. Hay estudios¹³⁰ que han demostrado que la gammagrafía con ^{99m}Tc -TF resulta similar a las realizadas con ^{201}Tl o con ^{99m}Tc -sestamibi en la identificación de pacientes con EC. El mecanismo de captación miocárdica y la retención del trazador similar de la ^{99m}Tc -TF y del ^{99m}Tc -sestamibi sugieren su uso para la identificación del miocardio severamente disfuncional pero viable¹³⁰.

1.4.4.1.1.- Estudios clínicos en humanos

La captación miocárdica de la ^{99m}Tc -TF está linealmente relacionada con el flujo sanguíneo miocárdico en regiones de flujo normal, isquemia de suave a moderada, e hiperemia moderada¹²⁵.

Las primeras publicaciones de los mecanismos de captación de la ^{99m}Tc -TF demostraron un potencial de membrana conducido por un mecanismo de difusión independiente de un transporte a través de los canales de cationes¹²⁶. Además de la carga del complejo del trazador, la lipofilia del trazador está correlacionada con la captación. Además, la alta lipofilia de la TF, da como resultado una mejor difusión a través de la membrana celular, lo que puede explicar la alta captación inicial y el rápido aclaramiento de este trazador¹²⁶.

1.4.4.1.2.- Estudios farmacocinéticos

En cuanto a su cinética hepática, además de la alta acumulación miocárdica y la retención, el alto aclaramiento hepático es de gran importancia para la buena calidad de imagen con respecto al contraste con el fondo del corazón¹²⁶. Esto conduce a una ventana de tiempo para la adquisición de imágenes con ^{99m}Tc -TF entre 30 y 60 minutos después de la inyección del trazador¹²⁶.

El aclaramiento sanguíneo, a los 10 min postinyección es menor del 5% de la dosis inyectada en el volumen sanguíneo en voluntarios sanos¹²⁷. A los 10 min post-inyección, hay menos de 3,5% de la dosis inyectada en el volumen plasmático total.

A los 5 minutos después de la inyección, entre un 1,2 a un 1,8 % de la ^{99m}Tc-TF se localiza en el miocardio^{131,132}. La relación de actividad de la ^{99m}Tc-TF corazón/hígado se aumenta desde $0,8 \pm 0,2$ a los 5 minutos a $1,3 \pm 0,4$ a los 60 minutos y $2,1 \pm 0,4$ a los 180 minutos¹³³.

Cuando la ^{99m}Tc-TF se inyecta durante el ejercicio, la relación corazón/hígado se aumenta desde un $1,3 \pm 0,4$ a los 5 minutos a $1,6 \pm 0,4$ a los 60 minutos y $2,0 \pm 0,4$ a los 180 minutos¹³⁴.

El aclaramiento urinario¹²⁷ es aproximadamente un 50% más rápido en el estudio en reposo que en el esfuerzo, considerando el $13,1 \pm 2,1\%$ y $8,9 \pm 1,7\%$ de la dosis inyectada a las 2 horas postinyección respectivamente ($p < 0,0001$). Sin embargo, a las 48 horas postinyección una cantidad equivalente de la dosis inyectada se excreta en la orina bajo ambas condiciones fisiológicas ($39 \pm 3,7\%$ en reposo, y $40 \pm 3,7\%$ en esfuerzo). El aclaramiento fecal¹²⁷ acumulado es menor después del esfuerzo (rango 16,7% - 33,6%, media $25,2\% \pm 5,6\%$) que el correspondiente al estudio de reposo (rango de 26,3% - 41,1%, media $34,2\% \pm 4,2\%$) ($p < 0,05$).

El aclaramiento total del organismo¹²⁷ a las 48 horas es del $72 \pm 5,5\%$ (rango de 64% - 79%) en reposo y del $67 \pm 6,3\%$ (rango 56% - 73%) después del esfuerzo.

Las ventajas de la ^{99m}Tc-TF incluyen un rápido aclaramiento hepático, que puede permitir las imágenes tempranas después de la inyección en reposo¹³⁵ y la preparación del trazador a temperatura de ambiente.

La actividad intestinal que interfiere provocada por el ^{99m}Tc -TF puede complicar la interpretación de la pared inferior del miocardio¹³⁵. El estómago lleno, a través de su incremento de volumen, puede empujar el intestino caudal hacia abajo y así también la distancia de los artefactos intestinales del corazón¹³⁷. Varios estudios^{137,136} indican que la actividad intestinal está significativamente reducida en pacientes que reciben comida en comparación con los que no lo hacen. En los pacientes que reciben comida antes de la adquisición de las imágenes se provoca un aumento del volumen del estómago¹³⁶. El estómago lleno, como resultado de su volumen, empuja el intestino caudalmente hacia abajo, retirando la actividad intestinal de la pared interior del miocardio. Por otra parte, la ingestión de alimento graso aumenta la eliminación biliar del radiofármaco¹³⁷.

1.4.4.1.3.- Estudios de biodistribución

El análisis de las imágenes indica que puede observarse el corazón a los 5 minutos postinyección y durante varias horas después, incluso en voluntarios que muestran una captación en el rango más bajo¹²⁷, con un rápido aclaramiento de fondo (sangre, pulmón e hígado), lo cual garantiza la calidad de la imagen miocárdica¹²⁷.

Las imágenes en voluntarios sanos se consideran de alta calidad a los 30 minutos. Después del esfuerzo, la biodistribución de la ^{99m}Tc -TF es diferente de lo observado en el estudio en reposo, habiendo menos actividad en ciertos órganos, fundamentalmente hígado, vesícula biliar y glándulas salivares¹²⁷. La actividad reducida en el hígado da como resultado una imagen clara del corazón (especialmente en el ápex) en el comienzo del estudio de reposo¹²⁷.

La captación cardiaca es rápida y con una buena retención¹²⁷. El rango del porcentaje de la dosis inyectada captada por el corazón es del 0,6% al 1,8% en reposo, siendo similar para la dosis tras esfuerzo. Se observó algún

aclaramiento del corazón, pero existe una apreciable actividad (aprox. 1% de la dosis inyectada) en el corazón a las 2 horas postinyección¹²⁷.

La captación del hígado en reposo es alta en las imágenes iniciales (4,9% - 10,6% de la dosis administrada), si bien cae rápidamente a menos del 1,6% a las 2 horas y desaparece prácticamente a las 8 horas¹²⁷.

La actividad en la vesícula biliar aumenta rápidamente hasta obtenerse un pico a las 2 horas postinyección¹²⁷. En reposo, el pico individual de la actividad de la vesícula llega hasta el 10,7% de la dosis inyectada, generalmente cayendo por debajo del 1% a las 24 horas¹²⁷. Después del esfuerzo, la actividad en la vesícula es similar a los valores previos.

En el estudio en reposo¹²⁷, existe una captación del trazador por los pulmones en la imagen precoz (desde el 0,7% a 3% de la dosis inyectada), con un rápido aclarado hasta casi niveles indetectables dentro de las 4 horas. Después del ejercicio, la retención pulmonar fue cerca de dos tercios la del reposo.

Se observa una actividad sustancial (4,5 % \pm 2,2% de la dosis) en la vejiga en el primer paso por la gammacámara, mientras que hubo una menor actividad en la gammagrafía correspondiente después del esfuerzo (1,5% \pm 1,5% de la dosis, $p < 0,001$)¹²⁷.

En las glándulas salivares se muestra en reposo una captación inicial significativa (0,6% - 2,7%) que cae rápidamente a menos del 0,7% a las 24 horas¹²⁷.

La captación tiroidea, que inicialmente es menor en reposo (0,1% - 0,7%) también cae rápidamente hasta ser casi indetectable a las 4 horas y, otra vez, la retención después del esfuerzo es menor¹²⁷.

1.4.4.1.4.- Estudios de seguridad del radiofármaco

En los estudios de seguridad del radiofármaco realizados en voluntarios sanos¹²⁷ no se observaron reacciones adversas graves. Solo un voluntario mostró algún síntoma, relacionado con una sensación suavemente cálida inmediatamente después de la inyección inicial en reposo (80% del vial completo) y tuvo una ligera náusea entre las 12 y 24 horas postinyección. Sin embargo, su temperatura no se desvió de la normalidad. También se observó en este mismo voluntario, un sabor metálico inmediatamente después de la segunda inyección de esfuerzo (62% del vial completo).

En estos estudios¹²⁷ no se encontraron anomalías en el electrocardiograma seguido de la primera o la segunda administración del agente.

No hubo cambios clínicamente significativos relativos al fármaco en ninguno de los parámetros determinados hematológicamente, bioquímica sanguínea o análisis de orina.

1.4.4.1.5.- Estudios dosimétricos

Los resultados de los cálculos a partir de una dosis administrada de 30 mCi (1110 MBq) de ^{99m}Tc-TF demostraron una dosis efectiva, (asumiendo un periodo nulo de la vejiga de 3,5 horas) de $32,9 \times 10^{-3}$ rad/mCi ($8,9 \times 10^{-3}$ mSv/MBq) en el estudio en reposo y $26,7 \times 10^{-3}$ rad/mCi ($7,1 \times 10^{-3}$ mSv/MBq) después del esfuerzo¹²⁷.

Los órganos que recibían la dosis más alta eran aquellos de las vías excretoras (vesícula, intestino delgado, intestino grueso, vejiga urinaria y riñones)¹²⁷.

Se asume que la dosis en un rango de 8-10 mCi (300-370 MBq) podría ser necesaria para la primera inyección, lo cual implicaría entonces una

segunda inyección conteniendo entre 24 – 30 mCi (890-1110 MBq), para el protocolo de un día^{123,138-140}.

Se ha estimado que para una actividad administrada de 30 mCi (1110 MBq) de ^{99m}Tc-TF, la dosis efectiva para el periodo nulo vesical de 3.5 horas sería de 1 rad (9,9 mSv) en reposo o de 0,8 rad (7,9 mSv) después del esfuerzo, y la pared de la vesícula biliar recibiría la dosis más alta, en el orden de 3,7 – 5,4 rad (27 a 54 mSv). Similarmente, para una dosis de 10 mCi (370 MBq) la dosis efectiva en reposo y esfuerzo sería de cerca de 0,3 rad (3,3 y 2,6 mSv, respectivamente)¹²⁷. Esto implica que en el caso del protocolo de 1 día donde se requieren una dosis de 10 mCi (370 MBq) en esfuerzo y una de 30 mCi (1110 MBq) en reposo resultaría una dosis total efectiva en el estudio completo de 1,3 rad (12,5 mSv) y que la vesícula recibiría una dosis de 6,7 rad (67 mSv) para el estudio total de 40 mCi (1480 MBq)¹²⁷. La dosis en cuerpo entero para una inyección de 30 mCi (1110 MBq) está estimada en 0,4 rad (4 mSv) tanto para el estudio de esfuerzo como de reposo¹²⁷.

1.4.5.- Estudio de perfusión miocárdica de esfuerzo

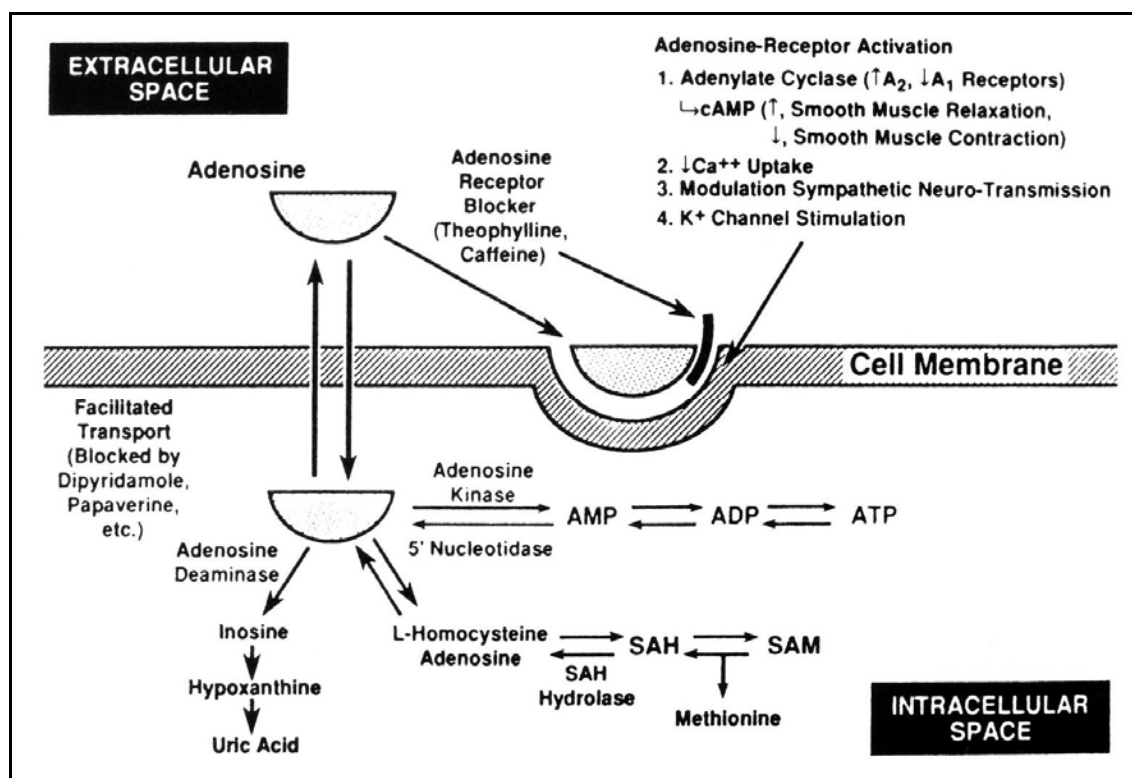
La prueba de esfuerzo o de estrés con radioisótopos en Medicina Nuclear es un método ampliamente utilizado para el diagnóstico de la CI¹, ofreciendo además una gran seguridad.

Según indica la Guía de la ACC/AHA/ASNC sobre el uso clínico de las pruebas de imagen con radionúclidos¹⁴¹, las pruebas nucleares son aplicadas mejor para la estratificación del riesgo en pacientes con una posibilidad clínicamente intermedia del evento cardíaco consiguiente, análogo a la aplicación diagnóstica óptima de las pruebas nucleares a los pacientes con un riesgo intermedio de tener EC. Muchos de los determinantes mayores en el pronóstico del EC pueden ser evaluados por la medida de la perfusión y función inducida por el esfuerzo¹⁴¹.

Los estudios con estrés farmacológico son una alternativa importante para evocar una situación de estrés. Las principales indicaciones del estímulo farmacológico son: 1) incapacidad para realizar un ejercicio físico; 2) incapacidad para alcanzar el 85% de la frecuencia cardíaca máxima prevista sin alteraciones del segmento ST ni angina típica; 3) administración de beta-bloqueantes o calcio-antagonistas (indicación relativa); 4) existencia de bloqueo completo de rama izquierda o marcapasos; 5) coexistencia de otras enfermedades tales como hipertensión severa o disfunción ventricular izquierda, y 6) estudio preoperatorio en enfermos propuestos para cirugía vascular no cardíaca, especialmente en aquellos casos de enfermedad vascular periférica¹²¹.

El dipiridamol inhibe la acción de la enzima adenosin desaminasa, responsable de la degradación de la adenosina endógena. Asimismo, el dipiridamol bloquea la recaptación de la adenosina por parte de las células, lo que contribuye al aumento de la cantidad de adenosina disponible. La vasodilatación provocada por el dipiridamol produce un aumento del flujo sanguíneo coronario de tres a seis veces por encima del valor en reposo^{111,121,122,142}, y además provoca un ligero descenso en la presión sistólica y diastólica¹⁴².

Figura 3: Mecanismo de acción del dipiridamol (tomado de Follansbee WP. Chapter 6: Alternatives to leg exercise in the evaluation of patients with coronary artery disease: functional and pharmacologic stress modalities. En: Cardiac Nuclear Medicine. Myron C. Gerson. 3th Edition, 1997. McGraw-Hill)¹⁸⁹



Tanto el dipiridamol como la adenosina provocan un aumento de 3 a 6 veces el flujo sanguíneo miocárdico basal¹⁴³. En aquellos pacientes con estenosis arterial coronaria hemodinámicamente significativa, la porción de los vasos distales de la estenosis están ya dilatados al máximo, y tienen una mínima respuesta a los agentes vasodilatadores como resultado de la afectación de su reserva de flujo coronario¹⁴³.

El dipiridamol (a una dosis estandar de 0,56 mg/kg), ocasiona efectos secundarios en el 50% de los enfermos, entre los que podemos destacar la aparición de sofocos en el 43% de los pacientes, el dolor torácico (no específico de isquemia) en un 20%, y las cefaleas en el 12%¹²¹. La vida media del dipiridamol es de 45 min¹²¹. Los enfermos que reciben dipiridamol pueden experimentar síntomas después de finalizada su administración¹²¹. La administración de aminofilina previene este hecho en la mayoría de los enfermos¹²¹.

Después de la administración del radiofármaco, debido al aclaramiento hepático y excreción por el sistema biliar del mismo, la actividad abdominal puede ser elevada¹³⁷, el mayor problema está en el aumento de la actividad gástrica y vesical debido a la alta captación hepática para la interpretación visual y cuantitativa de la pared miocárdica inferoposteroseptal¹³⁷. Por ello, un adecuado aclaramiento es un prerequisite para un SPECT de alta calidad¹³⁷.

Existen varios protocolos que incluyen el uso de una comida con contenido graso o la administración intravenosa de colecistokinina para estimular el aclaramiento hepatobiliar¹³⁷. Otros incluyen el dar al paciente un vaso de leche¹⁴⁴, o un batido con leche¹⁴⁵ o agua¹⁴⁶. Se cree que la leche entera no solo estimula el aclaramiento hepático sino que también estimula los movimientos peristálticos y que el agua reduce la actividad en el fundus gástrico y acelera la migración de la actividad biliar secretada a través de la vesícula¹³⁷. La actividad dispersada más difusamente a través del abdomen es menos probable que provoque artefactos en la reconstrucción de las imágenes¹³⁷.

1.4.6.- Estudio de perfusión miocárdica en reposo

El estudio en reposo puede realizarse transcurridos uno o varios días después de la primera prueba¹⁴⁰, o bien en el mismo día^{129,138-140,147}. El protocolo en dos días tiene la ventaja de evitar la contaminación de una imagen con la otra, como puede suceder en el protocolo de un día¹⁴⁷. En éste último, bien sea esfuerzo/reposo o reposo/esfuerzo, el contraste menos óptimo entre las dos imágenes puede reducir la sensibilidad para la detección de la enfermedad arterial coronaria. Sin embargo, en la práctica hay que considerar que el protocolo en dos días es un inconveniente para muchos pacientes¹⁴⁷, ya que retrasa los resultados y el paciente tiene que acudir dos días al centro hospitalario.

En el protocolo de un solo día, tan pronto como se completa la primera adquisición del estudio de esfuerzo, se administra otra dosis de trazador al paciente¹²⁹, y el SPECT se adquiere entre los 60 minutos y las 4 horas de la inyección^{129,139}, con la misma órbita en la gammacámara, después del aclaramiento del trazador del hígado (entre 15-60 minutos)^{129,140}. Según la Guía de Procedimientos de la EAMN/ESC (European Association of Nuclear Medicine/European Society of Cardiology), la actividad inyectada de radiofármaco debe ser dividida en un tercio o un cuarto en el primer estudio (esfuerzo o reposo), y dos tercios o tres cuartos en el segundo¹⁴².

Una vez realizadas ambas gammagrafías en esfuerzo y en reposo, el estudio se completa mediante la comparación de ambas por parte de un médico especialista en Medicina Nuclear.

1.4.7.- Estudio de perfusión miocárdica en mujeres

Como hemos referido a lo largo de la introducción, la CI en las mujeres presenta algunas peculiaridades a tener en cuenta a la hora de evaluar las pruebas diagnósticas¹⁰³. La presentación más tardía de CI en mujeres que en hombres, y las limitaciones relacionadas por el sexo con la realización de la ergometría¹⁴¹ han provocado un interés en el beneficio potencial añadido de la imagen de perfusión de esfuerzo en mujeres¹⁴¹.

La menor probabilidad pre-test de las mujeres y, por otra parte, la mayor morbimortalidad en los procedimientos de revascularización coronaria, han hecho que las mujeres con diagnóstico o sospecha de cardiopatía isquémica sean remitidas para la realización de pruebas no invasivas con menor frecuencia que los varones¹⁰³.

Como es conocido, la exactitud diagnóstica de los estudios tomográficos es superior a la de los estudios planares, principalmente si se han utilizado compuestos tecnecios¹⁰³. En los estudios tomográficos, los artefactos por atenuación de partes blandas son menos extensos y más localizados que en

los estudios planares. Esto es debido al gran número de proyecciones obtenidas y al procesamiento informatizado utilizado en la imagen tomográfica¹⁰³. No obstante, el SPECT en las mujeres produce defectos de perfusión por atenuación mamaria a nivel anteroseptal¹⁰³ así como por la elevación del brazo izquierdo¹⁴⁸, aunque esta posición puede variar dependiendo de su posición en el momento de la adquisición.

La prueba de esfuerzo es de menor utilidad diagnóstica y pronóstica en las mujeres debido a que tiene menor especificidad que en los hombres¹. La combinación de la ergometría tapiz, bicicleta o el estrés farmacológico con una técnica radioisotópica, ofrece ventajas potenciales y una mayor fiabilidad que la prueba de esfuerzo por sí sola¹⁴⁹.

Adicionalmente, la imagen de perfusión miocárdica ha demostrado ser útil en la evaluación diagnóstica y pronóstica de los pacientes diabéticos, patología de gran prevalencia en los pacientes en los que se sospecha de CI⁷¹.

Datos recientes demuestran que del 18% al 26% de los pacientes asintomáticos con DM, tienen defectos de perfusión indicativos de EC¹⁵⁰. La estratificación del riesgo es de gran importancia para las mujeres con DM⁶⁸, si se considera la significativa reducción de la supervivencia de mujeres con DM que tienen isquemia miocárdica comparado con los hombres en condiciones similares.

1.5.- TECNICAS DIAGNÓSTICAS EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

1.5.1.- Angiografía coronaria, coronariografía

La angiografía coronaria o coronariografía es una técnica que permite visualizar la anatomía coronaria y determinar la extensión y gravedad de las lesiones aterosclerosas coronarias^{1,92}. Generalmente ha sido considerada como el “gold estándar” para determinar las lesiones arteriales coronarias, normalmente expresadas en términos de porcentaje de diámetro de estenosis¹⁵¹. Gracias a él podemos establecer el sitio y la gravedad de dichas lesiones de tal manera que se constituye en el paso inicial cuando se tiene que tomar una decisión terapéutica para revascularizar a un paciente¹. Es por ello que la realización de coronariografía no debería diferenciarse según el sexo, sino en función de la clínica del paciente.

Como definición para algunos autores¹⁴⁹ la EC (significativa) se define mediante angiografía como el estrechamiento del 50-70% de al menos una de las arterias coronarias principales.

La angiografía constituye la piedra angular en el tratamiento del IAMEST y es un marcador de calidad en el tratamiento de dicha patología⁹². Aunque la trombolisis continúa siendo la forma más universal de reperfusión, el Intervencionismo Coronario Percutáneo primario es el mecanismo de elección siempre que sea posible⁹², en el momento de la realización de la angiografía, utilizando la misma guía.

El injerto arterial coronario y el Intervencionismo Coronario Percutáneo resultado de una isquemia miocárdica o una dolencia anginal, aumentan la capacidad funcional, y mejoran la función ventricular izquierda en ciertos grupo de pacientes con EC¹⁵².

A pesar de lo anteriormente expuesto, este procedimiento se realiza con menos frecuencia en las mujeres con sospecha de cardiopatía isquémica en

comparación con los hombres¹. Las estadísticas demuestran que solo una de cada diez mujeres es llevada finalmente a estudio coronariográfico, mientras que, en las mismas circunstancias, prácticamente nueve de cada diez hombres son estudiados con coronariografía¹⁵³. Son varios los factores que pueden contribuir a este hecho, uno de ellos es la elevada frecuencia de coronarias angiográficamente normales en mujeres con estudios no invasivos “positivos” para isquemia miocárdica¹. Otros estudios¹⁵⁴ indican que las mujeres con isquemia inducida extensa son dirigidas con mayor frecuencia a cateterismo que los hombres.

Las mujeres presentan menor extensión y gravedad de lesiones obstructivas ateroscleróticas y ello puede condicionar la menor tasa de revascularización, pero de ninguna manera explica la menor proporción de coronariografías realizadas⁹². Tampoco lo explica el hecho de que la EC se presente en edades más avanzadas en la mujer, ya que para el mismo grupo de edad, el procedimiento se realiza con menor frecuencia que a los hombres⁹².

Todo ello puede motivar el hecho de que las indicaciones de revascularización en las mujeres se realicen más tardíamente, con un mayor número de vasos coronarios afectados y superior compromiso clínico, junto con la coexistencia de otras enfermedades asociadas.

1.5.2.- Pruebas diagnósticas en la enfermedad coronaria en mujeres

Uno de los mayores retos en la clínica es la selección de las pruebas diagnósticas apropiadas en una población con baja prevalencia de la enfermedad¹¹⁷.

Ninguna de las pruebas incruentas para la EC es perfecta cuando se compara con el estándar de referencia que es la angiografía coronaria¹⁴⁹. Además de para establecer el diagnóstico de EC, las pruebas no invasivas se llevan a cabo para obtener información pronóstica, la cual se obtiene a partir

de parámetros tales como el tiempo de esfuerzo y la gravedad de las anomalías del movimiento de la pared o de los defectos de la perfusión.

En general, la sensibilidad y la especificidad de las pruebas diagnósticas son inferiores en las mujeres¹⁴⁹. Un factor importante a tener en cuenta es el *sesgo de la verificación de la prueba*, también conocido como *sesgo de la remisión postest*. El sesgo de la verificación tiene lugar cuando se utiliza el resultado de una prueba para decidir en qué pacientes se realizará la prueba de verificación, en este caso la angiografía¹⁴⁹.

En mujeres asintomáticas, el objetivo de la evaluación del riesgo es identificar aquellos factores de riesgo para el desarrollo de EC¹¹⁷. El riesgo de enfermedad y de eventos coronarios es baja en las mujeres premenopáusicas y la exploración será, en general, de menor valor en esta cohorte, con la excepción importante de mujeres con DM, enfermedad vascular conocida, y, quizás en el futuro, enfermedad renal crónica¹¹⁷. Los individuos con DM y enfermedad arterial periférica son considerados de alto riesgo o riesgo intermedio, porque tanto la DM como la enfermedad arterial periférica son factores de riesgo de EC¹¹⁷. Los pacientes con estas condiciones tienen niveles de riesgo similar que aquellos pacientes con un diagnóstico de EC establecido, y así el tratamiento está recomendado para establecer objetivos de prevención secundaria.

Para las pacientes sintomáticas, los estudios de imagen están recomendados para aquellas con riesgo intermedio de tener EC, como ocurre en pacientes con uno o dos factores de riesgo asociados (entre otros, edad, DM, HTA, menopausia)¹¹⁷. Partiendo de las historias clínicas, los parámetros que son importantes para determinar una probabilidad pretest en mujeres con EC, incluyen los factores de riesgo coronario tradicionales así como los síntomas¹¹⁷.

A partir de la guía práctica de la American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), para pruebas de esfuerzo¹⁵⁵, las mujeres con una edad mayor de 50 años, o menores de 50

años pero diagnosticadas de angina típica, tienen una probabilidad pretest de intermedia a alta para la EC, según la sintomatología que padecen (dolor torácico típico o atípico). Las mujeres con síntomas, DM o múltiples factores de riesgo (por ejemplo, el síndrome metabólico) son de un riesgo de EC más alto y deben ser consideradas para cualquier tipo de prueba diagnóstica¹⁵⁵.

Como es definido por la teoría Bayesiana, la probabilidad post-test de la enfermedad está muy influenciada por la estimación del riesgo pretest de los pacientes¹¹⁷. Las pruebas de esfuerzo mediante ergometría o imagen cardíaca tienen un mayor incremento de valor en mujeres con un riesgo intermedio pretest, en el que puede ocurrir un cambio máximo en las probabilidades pre o post-test de EC. Así pues, la baja probabilidad de EC en mujeres está asociada con una alta proporción de falsos positivos¹¹⁷.

1.5.3.- Valor diagnóstico de la gammagrafía de perfusión miocárdica

Según la Guía de la ACC/AHA/ASNC para el uso clínico de los estudios cardíacos con radionúclidos¹⁴¹, la imagen de perfusión miocárdica es más útil en pacientes con una probabilidad intermedia de enfermedad arterial significativa angiográficamente según la edad, sexo, sintomatología, factores de riesgo, y el resultado de la ergometría.

El poder del valor pronóstico de las imágenes de perfusión miocárdica están relacionadas con la capacidad de identificar la presencia y extensión del miocardio viable en peligro, y ha demostrado su aplicación en un amplio abanico de pacientes con EC¹⁵⁶. Además, la gammagrafía miocárdica es un medio que estima la perfusión miocárdica regional que refleja la cantidad de miocardio isquémico y puede realizarse fácilmente en todos los pacientes con sospecha o con enfermedad arterial coronaria conocida¹⁵¹, siendo una prueba diagnóstica altamente sensible y específica¹⁵⁷⁻¹⁶⁰.

No es suficiente con demostrar que un procedimiento como la imagen de perfusión miocárdica tiene un valor pronóstico, sino que es necesario demostrar que esos exámenes añaden un valor predictivo a los datos y que

tienen una buena relación coste-beneficio que los datos clínicos y los resultados del electrocardiograma de estrés¹⁵⁶.

Las pruebas de esfuerzo y perfusión mediante gammagrafía presentan ventajas potenciales sobre el ECG de esfuerzo: los estudios con radioisótopos no dependen del ECG para diagnosticar la isquemia, ya que la perfusión miocárdica se observa en imágenes directamente¹⁴⁹. La sensibilidad y especificidad para la detección de EC durante la prueba de esfuerzo son del 50% al 70% y del 60% al 80% respectivamente¹⁴³. La prueba de esfuerzo con ejercicio en combinación con el SPECT de perfusión miocárdica ha mejorado la sensibilidad (90%) y la especificidad (70%) con respecto al ejercicio aislado¹⁴³. Aunque la extensión de la depresión del segmento ST es un predictor de EC severa, la exactitud diagnóstica general del SPECT de perfusión miocárdica para la detección de EC ha sido más alta que la respuesta del ECG durante la imagen del esfuerzo con ejercicio¹⁴³.

Si bien las variables clínicas y electrocardiográficas de esfuerzo pueden discriminar satisfactoriamente los pacientes con defectos de perfusión no reversibles o con un daño severo de la perfusión miocárdica, aunque es menos satisfactorio que la gammagrafía en aquellos pacientes con defectos leves o moderados¹⁵¹.

No obstante, hay que considerar que solo los pacientes con un resultado positivo de la prueba no invasora tienen mayor probabilidad de tener resultados verificados mediante la angiografía coronaria, mientras que los pacientes con el resultado de la prueba de esfuerzo negativa raramente son referidos para más estudios¹⁵¹. Esto aumenta la sensibilidad, ya que los resultados falsos negativos no suelen ser confirmados¹⁵¹.

Los agentes de perfusión miocárdica marcados con ^{99m}Tc, pueden distinguir entre pacientes de bajo y de alto riesgo con dolor torácico y un ECG no concluyente en urgencias¹⁶¹. Además, las imágenes de reposo anormales por sí solas diagnostican el síndrome coronario agudo cuando no ha habido un

IAM previo. Adicionalmente, la imagen gammagráfica de perfusión puede cuantificar el área miocárdica en riesgo, la cual es determinada por la localización de la oclusión coronaria, la duración de la oclusión arterial coronaria y el flujo residual de la zona infartada¹⁶¹. En general, los diversos trabajos clínicos han demostrado que la ^{99m}Tc-TF produce imágenes de alta calidad y buenos valores de sensibilidad y especificidad para la detección de la EC¹⁶²⁻¹⁶⁵.

En un estudio reciente, publicado en 2005 por Johansen y col.¹⁶⁶, se obtuvo una sensibilidad y especificidad de la prueba de perfusión miocárdica del 75% (78% en hombres y 67% en mujeres) y 79% (75% en hombres 82% en mujeres) respectivamente. La población de estudio se dividió en dos grupos, uno que realizó la prueba de esfuerzo con ejercicio, y otro mediante estímulo farmacológico. Entre los primeros la sensibilidad y especificidad fue del 78% y del 85%, comparado con el 72% y el 72% respectivamente, en los pacientes que realizaron la prueba con estrés farmacológico. En pacientes con angina severa la sensibilidad y especificidad fue del 96% y del 73% respectivamente.

El Bloqueo de Rama Izquierda (BRI) completo es un hallazgo electrocardiográfico común y puede asociarse con la enfermedad orgánica cardíaca¹⁶⁷, y con un aumento de la mortalidad cardiovascular¹⁶⁸. La prevalencia del BRI en la población general es del 2% al 3%. Es más común en hombres que en mujeres y aumenta con la edad^{169,170}. Esto puede deberse a un modelo de repolarización ventricular anormal, asociado con el BRI que induce o exacerba la disfunción ventricular sistólica o diastólica, y así, combina los efectos de la enfermedad miocárdica concomitante¹⁶⁸. Estos pacientes tienen un movimiento septal anormal y una desinergia ventricular izquierda en reposo, que empeora durante el ejercicio¹⁶⁸.

Hay estudios que han demostrado la alta mortalidad cuando se presente un BRI¹⁷¹. Solo una pequeña minoría de los pacientes con BRI no sufrirá complicaciones cardíacas¹⁶⁸. En estos pacientes, la gammagrafía de perfusión

miocárdica tiene una baja especificidad cuando está asociada con el esfuerzo, con una alta proporción de falsos positivos para los defectos de perfusión, principalmente en la región septal¹⁷². Esto puede reflejar una autorregulación coronaria normal en respuesta al bajo consumo de oxígeno por el septo, lo cual estaría exagerado por el ejercicio¹⁷². La exploración de la reserva coronaria con el uso de dipiridamol y adenosina supera este problema, asegurando que la gammagrafía de perfusión miocárdica tiene un alto valor diagnóstico cuando se usa con estos agentes¹⁷², pudiendo considerarse como una técnica de primera línea en la estratificación pronóstica de los pacientes con sospecha de EC y BRI, obteniendo valores de sensibilidad del 67% al 100%^{167,173}.

1.5.3.1.-Gammagrafía de perfusión miocárdica en el diagnóstico de la enfermedad coronaria en la mujer

La gammagrafía de perfusión miocárdica de esfuerzo es eficaz en el diagnóstico de la EC en la mujer y es superior a la ECG de esfuerzo aislada¹⁷⁴. El estudio de perfusión miocárdica bajo un estrés farmacológico ha adquirido un papel importante en la evaluación de la mujer con sospecha de CI ya que estas mujeres son habitualmente mayores y, consecuentemente, tienen una disminución de la capacidad de ejercicio, en cuyo caso se convierten en candidatas para la prueba de esfuerzo farmacológico¹⁷⁴.

Se estima que aproximadamente el 40% de las mujeres que son enviadas a realizarse estudios de perfusión miocárdica para la evaluación de la EC son candidatas para una prueba de estrés farmacológico.

Hay pocos datos^{175,176} comparando el estrés farmacológico con el ECG de esfuerzo. Sin embargo, en todos se evidencian su alta exactitud diagnóstica. Aunque algunos de estos estudios indican una utilidad diagnóstica similar de la prueba gammagráfica de esfuerzo con ejercicio físico y la prueba gammagráfica de esfuerzo mediante estrés farmacológico, hay muy pocos que sean específicos de la realización del estrés farmacológico con adenosina,

dipiridamol o dobutamina en mujeres^{18,177-179}. El estudio de Iskandrian¹⁸⁰ ha demostrado una baja sensibilidad para la gammagrafía de perfusión miocárdica de esfuerzo farmacológico con adenosina y ²⁰¹Tl para la detección de la enfermedad monovaso en la mujer con respecto al hombre. Con respecto a la prueba de esfuerzo, el descenso del segmento ST se observó entre mujeres y hombres con una sensibilidad del 38% y el 40% respectivamente. Cuando los pacientes que hacían un ejercicio submáximo eran excluidos, la sensibilidad aumentaba al 54% en mujeres y al 61% en hombres con enfermedad severa (70% o más de diámetro de estenosis). En mujeres y hombres con EC y pruebas anormales, la sensibilidad fue del 84% y el 94% respectivamente, mientras que la sensibilidad fue mayor en presencia de enfermedad multivaso en la prueba con esfuerzo que con esfuerzo provocado con adenosina. Por último, la especificidad de la prueba fue mayor que la respuesta ST en mujeres y hombres. Por tanto los datos demostraron que en mujeres con enfermedad de un vaso la sensibilidad del SPECT con adenosina es mayor que la imagen de SPECT de perfusión con ejercicio, y la sensibilidad del SPECT con ejercicio fue mayor que el descenso del segmento ST en mujeres.

Además de la superioridad diagnóstica de la prueba de perfusión miocárdica en la mujer, la técnica también ha demostrado tener un buen valor pronóstico para el desarrollo de eventos cardíacos y la necesidad de revascularización¹⁷⁴. Incluso en pacientes con alta probabilidad pretest de EC se ha observado¹⁷⁹ una incidencia de eventos cardíacos muy baja y una baja realización de revascularización después de un estudio de perfusión miocárdica normal. A medida que la extensión del defecto de perfusión aumenta, también lo hacen los índices tanto del IAM como de la muerte cardiaca (hasta un incremento de 4-6 veces)¹⁷⁴. La probabilidad de un evento con una gammagrafía anormal es sustancialmente más alto para la mujer respecto al hombre¹⁷⁴.

El mayor riesgo de resultados adversos en las mujeres con EC y las dificultades asociadas con la identificación de mujeres de alto riesgo en los

campos clínicos enfatizan la necesidad de identificar una modalidad de prueba no invasiva para identificar a las mujeres con alto riesgo de eventos futuros¹⁷⁹.

La imagen de perfusión miocárdica también ha demostrado tener un valor pronóstico para la mujer con respecto a las aplicaciones específicas, tales como en la evaluación del riesgo perioperativo antes de una cirugía mayor no cardíaca¹⁷⁴.

En resumen, la prueba de perfusión miocárdica de esfuerzo bien realizándola mediante ejercicio físico, o bien mediante un estrés farmacológico juega un importante papel en el diagnóstico de enfermedad cardíaca isquémica en la mujer, que es superior a la prueba de esfuerzo sola, y es un método no invasivo efectivo para evaluar a la mujer con una probabilidad pretest intermedia o alta de EC¹⁷⁴.

II.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

II- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La patología cardiovascular y sus complicaciones suponen uno de los mayores problemas de salud pública. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, la patología arterial coronaria es una de las principales causas de morbilidad en el mundo desarrollado, siendo de gran importancia su diagnóstico precoz.

La población femenina supone un grupo de interés en la patología cardiovascular debido, tanto a la alta prevalencia de la misma, que se ha visto incrementada en los últimos años, como a sus peculiaridades diagnósticas. Históricamente, las mujeres han estado poco representadas en los diferentes estudios sobre cardiopatía isquémica, bajo una concepción errónea de tratarse de una “*patología masculina*”, lo que ha provocado una carencia de datos sobre sus peculiaridades diagnósticas, en particular sobre la eficiencia de los test no invasivos. Esta perspectiva ha cambiado desde la última década del siglo XX, viéndose que las mujeres han sido remitidas para exploraciones no invasivas con mucha menos frecuencia que en la población masculina.

La ergometría, el test más comúnmente usado como cribaje, tiene una alta tasa de falsos positivos en la mujer; al tiempo que la interpretación del ECG de esfuerzo tiene una menor exactitud diagnóstica. Además, se trata generalmente de pacientes de edad avanzada con baja capacidad de ejercicio, lo que limita la indicación de ésta técnica.

Los estudios de perfusión miocárdica se vienen realizando en España desde 1980, con unos resultados de sensibilidad que han resultado ser superiores a los de la ergometría convencional. Esta exactitud diagnóstica se ha visto mejorada con la técnica tomográfica (SPECT), superior a la de los estudios planares, sobre todo si se emplean compuestos tecnecios. La administración endovenosa de dipiridamol asociada a la práctica de la gammagrafía de perfusión viene utilizándose con buenos resultados en aquellos pacientes que no pueden realizar una prueba de esfuerzo

convencional o en los que está contraindicado el esfuerzo dinámico, en los pacientes imposibilitados de realizar esfuerzo físico y cuando existen dificultades en la interpretación del ECG de esfuerzo o insuficiencia cronotrópica. El aumento del flujo coronario en las arterias sin lesiones con respecto a los vasos con estenosis es el motivo básico que permite detectar diferencias de perfusión en la gammagrafía miocárdica.

La **justificación** del presente estudio parte de la necesidad de la realización de estudios que determinen la eficacia diagnóstica de los estudios de perfusión miocárdica en la mujer y su repercusión en el diagnóstico y seguimiento de la patología arterial coronaria. En concreto, nos vamos a centrar en la utilidad diagnóstica de los TIM (*test de ischemia miocárdica*) isotópicos con dipiridamol en la población femenina.

Por todo ello, nos marcamos los siguientes **OBJETIVOS**:

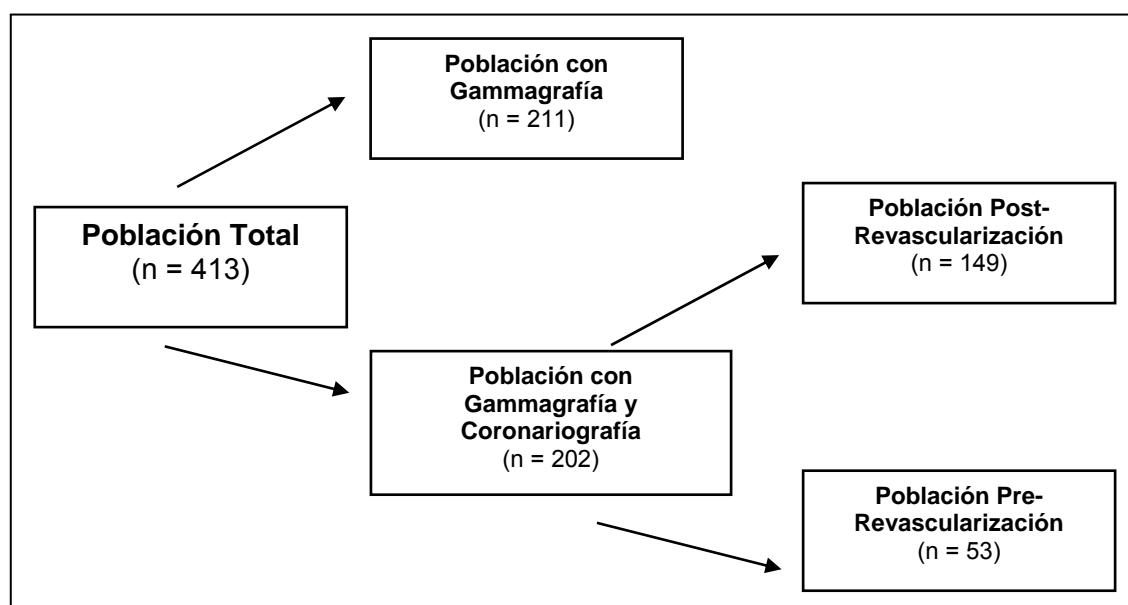
1. Identificar y describir a un grupo de pacientes de sexo femenino con diagnóstico o sospecha de cardiopatía isquémica, mediante parámetros clínicos, analíticos o exploraciones complementarias relacionados con factores de riesgo cardiovascular.
2. Determinar los valores de sensibilidad y especificidad del estudio de perfusión miocárdica con ^{99m}Tc -Tetrofosmina en protocolo de un día tras estímulo farmacológico con dipiridamol, en una población de mujeres en indicación diagnóstica y pronóstica.
3. Determinar el valor diagnóstico del estudio de perfusión miocárdica en relación con los territorios vasculares coronarios tomando como referencia la coronariografía.
4. Determinar la utilidad del estudio de perfusión miocárdica con ^{99m}Tc -Tetrofosmina en protocolo corto tras estímulo farmacológico con dipiridamol en pacientes revascularizados como técnica de seguimiento y selección para exploraciones de intervencionismo coronario.

III.- POBLACIÓN Y MÉTODOS

3.1.- SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN

Se han estudiado con carácter retrospectivo 413 historias clínicas de mujeres con sospecha de cardiopatía isquémica (**Población Total**) (Esquema 1), que fueron sometidas a una prueba de perfusión miocárdica esfuerzo/reposo con ^{99m}Tc -TF tras estimulación farmacológica con dipiridamol, en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Carlos Haya de Málaga, durante los años 2003, 2004, 2005 y 2006.

Esquema 1.- Población de estudio



A 202 (48.91%) de estas pacientes también se les practicó una coronariografía en el Servicio de Hemodinámica del mismo Hospital, constituyendo el grupo que denominaremos “**Población con Gammagrafía y Coronariografía**” (**P.C.G+C**). Aquellas a las que solo se les realizó la prueba gammagráfica formarán el grupo “**Población con Gammagrafía**” (**P.C.G.**).

Al 73,8% de las pacientes del grupo de población de la P.C.G+G (149/202) se les realizó primero la prueba gammagráfica, y posteriormente la coronariografía, a este grupo le denominaremos “**Población Post-Revascularización**” (**P. Post-R**), mientras que al 26,2% restante de las

mujeres se les realizó una revisión del proceso de revascularización previo mediante ACTP simple o ACTP-stent, a esta población la hemos denominado **“Población Pre-Revascularización” (P. Pre-R)**.

3.2.- RECOGIDA DE LAS VARIABLES

Todas las pacientes acudieron remitidas desde el Servicio de Cardiología para la realización de un estudio de perfusión miocárdica con carácter diagnóstico o pronóstico en el contexto de CI.

Para la recogida de la información se diseñó un cuestionario en el que se reflejaron datos procedentes de la historia clínica de la paciente referente a parámetros clínicos de enfermedad coronaria, otras patologías, valoración antropométrica, actividad física y medicación concomitante.

3.3.- VARIABLES DEL ESTUDIO

3.3.1.- Tratamiento farmacológico

Una de las variables que se reflejó en el cuestionario fue si la paciente tomaba o no medicación que pudiera afectar a la prueba gammagráfica, tales como: antihipertensivos, glicósidos cardíacos, nitratos orgánicos, bloqueantes de los canales del calcio, beta-bloqueantes, diuréticos e IECAs^{181,182}.

3.3.2.- Factores de riesgo

Se recogieron los valores de los diferentes factores de riesgo cardiovascular que pudieran tener asociados las pacientes, y se encontraban reflejados en su historia clínica. Tales como: edad, índice de masa corporal (IMC), sedentarismo, consumo de tabaco, dislipemia, HTA, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), antecedentes de cardiopatía isquémica (IAM o angor), menopausia, antecedentes familiares de patología cardiovascular, diabetes mellitus.

El IMC se calculó según la fórmula:

$$IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla (m)}^2$$

Los valores de IMC establecidos para clasificar a las pacientes en normopeso, sobrepeso y obesidad quedan reflejados¹⁸³ en la Tabla I:

Tabla I.- Interpretación del IMC

IMC (kg/m ²)	Interpretación
< 25	Normopeso
25,01 – 29	Sobrepeso
29,01 – 30	Obesidad

Se determinó la presión arterial, tomando el valor límite de hipertensión en una Presión Sistólica de 140 mm de Hg y una Presión Diastólica de 90 mm de Hg^{183,184}.

En la categoría de sedentarismo¹⁸⁵, se consideraron dos categorías: (1) *sedentarias*, como aquellas mujeres que no realizaban ninguna actividad física en su tiempo de ocio y cuyos puestos de trabajo no requerían esfuerzo físico y (2) *No sedentarias*, aquellas pacientes que en su puesto de trabajo o en su tiempo de ocio practicaban ejercicio físico.

La variable *consumo de tabaco* se categorizó en dos niveles: “0” *no consumo*, aquellas mujeres que nunca fumaron, y “1” las mujeres que *manifestaban su consumo* independientemente del número de cigarrillos que consumiera y de la frecuencia del consumo¹⁸⁵. Dentro del grupo de fumadoras,

se clasificaron como *exfumadoras*, aquellas mujeres que indicaban haber dejado el hábito de consumo, dejando reflejado en el cuestionario, si esa deshabituación se había realizado *durante el último año* o *hace más de un año*. Y por último se reflejaba el número de cigarrillos/día.

La variable *dislipemia* se categorizó cuando los valores límites de colesterol total y triglicéridos eran sobrepasados, o bien cuando eran tratadas con fármacos anticolesterolémicos.

La variable *Diabetes Mellitus*, se categorizó como: (1) *con DM*, aquellas pacientes que habían sido diagnosticadas de la enfermedad y lo reflejaba su historia clínica, y (2) *sin DM*.

La variable *antecedentes familiares de CI*, se categorizó como: (1) *con antecedentes familiares*, aquellas pacientes que reflejaban en su historia clínica dichos antecedentes en un familiar, y (2) *sin antecedentes familiares*.

La variable *antecedentes de CI (IAM o angor)*, se categorizó como: *individuo sano* (sin antecedentes), *cardiopatía isquémica* (IAM o angor típico previo), *cardiopatía hipertensiva*, *valvulopatía*, *miocardiopatía dilatada* u otros.

3.3.3.- Parámetros bioquímicos de control metabólico

A todos los casos se les había practicado en el momento de la hospitalización una determinación analítica donde se midieron los valores de: glucosa, colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicéridos y ácido úrico¹⁸⁶.

Los valores límites utilizados para estos parámetros se reflejan en la Tabla II:

Tabla II.- Valores analíticos límites

Bioquímica	Valores límite
Glucosa	<110 mg/dl
Colesterol total	< 240 mg/dl
Colesterol-HDL	35-94 mg/dl
Colesterol-LDL	80-180 mg/dl
Triglicéridos	<200 mg/dl
Ac. Úrico	2,6-7,2 mg/dl

3.3.4.- Electrocardiograma basal

Todos los pacientes habían sido sometidos a un ECG basal en urgencias que fue valorado por un cardiólogo, que indicaba si la paciente presentaba un *ECG normal, ausencia del ritmo sinusal, bloqueo de rama izquierda (BRI), alteraciones de la onda T u ondas Q patológicas*¹⁸⁷.

3.3.5.- Ecocardiografía

En los casos que fue necesario, se derivó a la paciente a la realización de una Ecocardiografía, para diagnosticar una posible HVI, según el criterio ECG Sololov (SV1 o SV2 + RV5 o RV6 > 3,5) y el criterio ECO (si el grosor del septo era > 12 mm/pp).

Las pacientes fueron categorizadas como: (1) *con HVI*, aquellas pacientes que en el informe ecocardiográfico reflejaba el diagnóstico, y (2) *no HVI*, si no lo reflejaba.

3.3.6.- Diagnóstico definitivo

Se consideró como diagnóstico definitivo aquel que había sido dado por el cardiólogo en el informe de alta de la paciente, clasificándose posteriormente en: *angina típica, dolor torácico atípico, IAM, otros*.

3.4.- ESTUDIO GAMMAGRÁFICO DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

3.4.1.- Preparación de la ^{99m}Tc -TF

La ^{99m}Tc -TF (Myoview[®]) se preparó siguiendo las indicaciones del fabricante¹²⁸. Para ello, se utilizaron entre 4,4-8,8 GBq de ^{99m}Tc en forma de pertecnetato sódico (obtenido a partir de un Generador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, Drytec, Amersham Health), en el que en todas sus eluciones se comprobó, mediante la realización del control de calidad, su pH (dentro del rango 6-7), la cantidad de Al^{3+} (<10 ppm) y de ^{99}Mo ($\mu\text{Ci } ^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc mCi} < 0.1$) que eran los correctos para la preparación del radiofármaco, y contenidos en un volumen de 4-8 ml de solución salina fisiológica. Después de la colocación de una aguja estéril (aguja de ventilación, de tamaño de 19 G), se añadió la cantidad fijada $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ al vial del equipo reactivo comercial (Myoview[®], Amersham Health), con la siguiente composición: 0,23 mg de tetrofosmina, 30 μg de cloruro de estaño dihidrato, 0,32 mg de sulfosalicilato disódico, 1 mg de D-gluconato sódico y 1,8 mg de bicarbonato sódico. A continuación, y antes de quitar la jeringa del vial, se retiraron 5 ml de gas por encima de la solución, tras lo cual se retiró la aguja de ventilación. La mezcla se agitó durante unos segundos para disolver el liofilizado y finalmente, se dejó reposar durante 20 minutos en el vial original hasta la extracción de la dosis del paciente.

La pureza radioquímica fue determinada por cromatografía sólido/líquido, usando como fase estacionaria papel Whatman-17 y acetato de etilo como fase móvil¹⁸⁸. Una vez desarrollado el sistema, se contaron las tiras cromatográficas en un radiocromatógrafo miniGita, Raytest con una sonda de Ina (TI) (Raytest Isotopenmeßgeräte GMBH, Benzstraße 4, D-75334

Straubenhardt, Germany), mediante el barrido de la tira cromatográfica durante 30 segundos. La pureza radioquímica fue superior al 90% que indica el laboratorio comercializador¹²⁸.

3.4.2.- Estudio de perfusión miocárdica

Las pacientes se encontraban en ayuno desde la noche previa ó 12 horas antes, a excepción de aquellas pacientes con DM, que debieron realizar la ingesta de alimento y posteriormente inyectarse la dosis de insulina según prescripción, antes de la prueba.

Como paso previo a la realización de la prueba se suspendieron las medicaciones que podrían interferir con la respuesta a la prueba, como es el caso de algunos analgésicos, estimulantes y fármacos que controlan el peso, así como medicaciones que contienen metilxantinas (o la ingesta de te o café), que fueron suspendidas durante 12-24 horas antes de la prueba. La persantina se suspendió durante 24 horas al menos. Los beta-bloqueantes fueron suspendidos durante 72 horas y los calcio antagonistas durante 48 horas.

Todos los casos se sometieron al protocolo de la tomografía con ^{99m}Tc-TF de un solo día (protocolo corto)^{138,173}. En primer lugar se procedió al estudio en esfuerzo tras la administración intravenosa de 0,56 mg/kg paciente de dipiridamol en perfusión continua durante 4 minutos, con el paciente bajo monitorización de ECG contínuo (monitor Cardiolife TEC-7100-E, Nihon Codeen Corporation, 31-4 Nishiochiai 1-Chome, Shinkuju-ku, Tokio 161, Japan). Dos minutos después de la finalización de la perfusión del dipiridamol, se administró de forma intravenosa entre 222-296 MBq (6-8 mCi) de ^{99m}Tc-TF. A las pacientes que mostraban efectos secundarios se les administró 200 mg de aminofilina intravenosa, tras valoración por el Cardiólogo responsable de la prueba.

Inmediatamente después se le indicó a la paciente la ingesta de alimentos ricos en grasas. A los 60 minutos de la inyección del radiofármaco, la

paciente fue trasladada a la gammacámara donde se adquirieron las imágenes. Posteriormente se le administró una segunda dosis de 666-888 MBq (18-24 mCi) de ^{99m}Tc -TF, realizándosele las imágenes a partir de una hora.

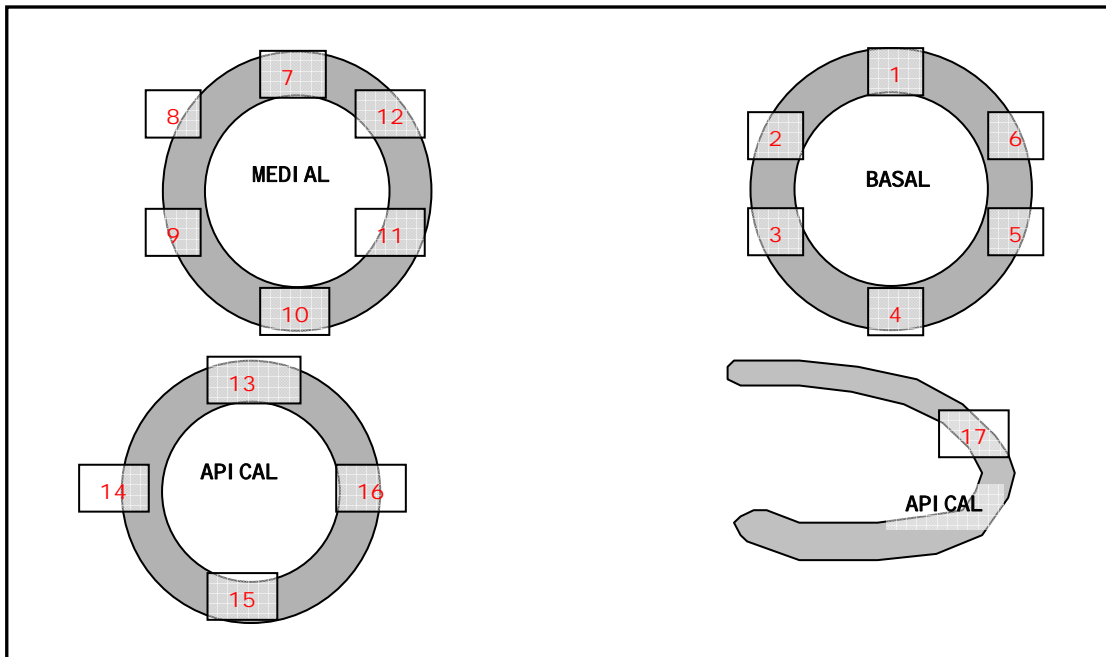
Para la adquisición de las imágenes se utilizó una gammacámara Picker Axis de doble cabezal dispuesto a 102°, equipada con un colimador de alta resolución, baja energía y agujeros paralelos (LEHR). Se obtuvieron 64 imágenes, al recorrer 180° en órbita elíptica desde la posición oblicua anterior derecha hasta la posición oblicua posterior izquierda, en modo *step-and-shoot*. La ventana de energía del 20% fue centrada en los 140 KeV del fotopico del ^{99m}Tc . Todas las proyecciones fueron almacenadas en un disco magnético mediante una matriz de 64x64 (8 bit) y un zoom de 1.488. La reconstrucción de las imágenes se realizó mediante un doble filtro espacio-temporal, aplicando inicialmente un filtro “*ramp*” y posteriormente un filtro “*butterwoth*” de orden 5, frecuencia de corte 0.4 ciclos/píxel. El tiempo de adquisición para las imágenes de esfuerzo fue de 15 s y de 10 s para las imágenes de reposo.

Con la reconstrucción se obtuvieron los cortes tomográficos de eje corto, eje largo horizontal y eje largo vertical, empleando un grosor de corte de 3 pixels para obtener un tamaño de corte de 7,1 mm, que fueron evaluados por un facultativo especialista en Medicina Nuclear sin conocimiento previo de los resultados de la coronariografía.

En el análisis de la imagen cardíaca se consideraron 17 segmentos: anterobasal, anteroseptal basal, inferoseptal basal, inferobasal, inferolateral basal, anterolateral basal, anteromedial, anteroseptal medial, inferoseptal medial, inferomedial, inferolateral medial, anterolateral medial, anteroapical, septoapical, inferoapical, lateroapical y apical.

Según los cortes obtenidos en la tomografía para realizar su diagnóstico, los territorios quedan como se refleja en la Figura 4.

Figura 4.- Cortes tomográficos del corazón y segmentos analizados



Los defectos observados en las imágenes de perfusión fueron clasificados en: **normal**, **fijo**, **reversible**, **parcialmente reversible** o **paradójico**. Cuando se observó un defecto de perfusión ligero, moderado o grave en al menos dos de los tres ejes, o en tres cortes tomográficos consecutivos del mismo eje, tanto en las imágenes de esfuerzo como en las de reposo se consideró como un “*defecto fijo*”. Si se normalizaba en las imágenes de reposo se consideró un “*defecto reversible*”; si la normalización no era completa se consideró un defecto “*parcial reversible*”.

La suma de los segmentos afectados en esfuerzo y reposo indicó la extensión de los defectos. La valoración de la intensidad de los defectos (tanto en esfuerzo como en reposo), fue puntuada por segmentos, usando un sistema semicuantitativo basado en el porcentaje de captación normalizada en cada segmento¹⁴². En función de los resultados se clasificó la captación en los grupos que se describen en la Tabla III.

Tabla III.- Intensidad de los defectos de captación

Tipo de captación		Valoración
Normal	(86-100%)	0
Leve	(85-60%)	1
Moderada	(59-50%)	2
Grave	(<50%)	3
Ausencia de captación		4

Se consideró **isquemia**, cuando se observaba un defecto de perfusión en la prueba de esfuerzo, y que reperfundía en la prueba de reposo. Se consideró como **necrosis**, cuando el defecto de perfusión se mantenía en la prueba de esfuerzo y de reposo. La extensión del **defecto mixto**, en el que se observaron segmentos en los cuales existía un defecto de perfusión en la prueba de esfuerzo, y en algunos segmentos se mantenía el defecto y en otros permanecía dicho defecto o era de menor intensidad. Los **defectos paradójicos** corresponden a aquellos que únicamente se aprecian en el estudio basal.

3.4.3.- Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga.

Previo a la realización de la prueba, se entregó a cada paciente una información escrita de la misma que describía los posibles efectos secundarios que podrían presentarse y se explicó verbalmente el procedimiento del estudio,

siguiendo en todo momento lo reflejado en la Guía de la EAMN, obteniéndose posteriormente el consentimiento para su inclusión en el estudio¹⁴².

Toda la información generada en el estudio ha sido considerada confidencial, y por tanto transmitida y almacenada siguiendo en todo momento las normas de seguridad establecidas en la Ley Orgánica de Tratamiento Automatizado de Datos (LORTAD).

3.5.- CORONARIOGRAFÍA

202 pacientes fueron sometidas a una coronariografía (Esquema 1), indicada según criterios clínicos. Para ello, se introdujo un cateter fijado con contraste yodado como referencia para determinar los diámetros luminares. Por otra parte, los diámetros de los segmentos normales proximal y distal de las áreas que fueron tratadas, se promediaron para poder determinar el diámetro de referencia.

Las pacientes se clasificaron en función del porcentaje de estenosis coronarias que presentaron, considerando positivo tanto un porcentaje de estenosis >50% como >70% localizado en alguna de las arterias coronarias o sus ramificaciones, y como negativo la ausencia de estenosis. Se relacionaron las 3 arterias coronarias principales en la coronariografía con el territorio coronario que perfunde (Tabla IV), según Hesse y cols¹⁴².

Tabla IV.- Relación del territorio coronario gammagráfico con la arteria coronaria correspondiente

Territorio coronario gammagráfico	Arteria coronaria
1. Anterobasal	Descendente Anterior Izquierda (DAI)
2. Anteroseptal basal	Descendente Anterior Izquierda (DAI)
3. Inferoseptal basal	Coronaria Derecha (CD)
4. Inferobasal	Coronaria Derecha (CD)
5. Inferolateral basal	Coronaria Circunfleja (CX)
6. Anterolateral basal	Coronaria Circunfleja (CX)
7. Anteromedial	Descendente Anterior Izquierda (DAI)
8. Anteroseptal medial	Descendente Anterior Izquierda (DAI)
9. Inferoseptal medial	Coronaria Derecha (CD)
10. Inferomedial	Coronaria derecha (CD)
11. Inferolateral medial	Coronaria Circunfleja (CX)
12. Anterolateral medial	Coronaria Circunfleja (CX)
13. Anteroapical	Descendente Anterior Izquierda (DAI)
14. Septal Apical	Descendente Anterior Izquierda (DAI)
15. Infero Apical	Coronaria Derecha (CD)
16. Latero Apical	Coronaria Circunfleja (CX)
17. Apical	Descendente Anterior Izquierda (DAI)

3.6.- ELECTROCARDIOGRAMA DE ESFUERZO O ERGOMETRIA

Al 14,6% (60/413) de la Población Total se les realizó una ergometría limitada por los síntomas usando el protocolo Bruce estándar⁹⁷. Se recogió un ECG de 12 derivaciones después del ejercicio, y al final de cada paso del ejercicio, un pico de esfuerzo en intervalos de 2 minutos. Los ECG fueron recogidos mediante monitorización continua. La prueba se interrumpió por la sintomatología (angina, disnea, fatiga), las anomalías del ritmo o la presión sanguínea, o la desviación del segmento ST progresiva (>0.2 mV en presencia de angina típica o en el primer escalón del ejercicio). El criterio del ECG para

un test positivo fue de 1 mm o más de la desviación del segmento ST inducida por el esfuerzo a 0.06 después del punto J, relativo a segmento PR.

La traducción de la duración de ejercicio o cantidad de trabajo se determinó en METs (expresión de captación de oxígeno en múltiples captaciones de oxígeno basal, 3,5 O₂ ml/kg por minuto)⁹⁷.

3.7.- ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa, así como sus respectivos intervalos de confianza al 95% de seguridad se ha utilizado el paquete informático EPIDAT 3.0¹⁹⁰.

3.7.1.- Validez de las pruebas diagnósticas

3.7.1.1.- Estimación de sensibilidad y especificidad

Se comparan los resultados obtenidos en la prueba diagnóstica objeto de estudio (gammagrafía de perfusión miocárdica) con los de una prueba diagnóstica de referencia (estándar de oro o *gold standard*), en nuestro caso la coronariografía, unánimamente aceptada como la mejor prueba diagnóstica existente hasta este momento. Se considera que la verdad acerca de si un individuo está realmente enfermo la proporcionará ese “patrón de oro” o “patrón de referencia”¹⁹¹. La prueba perfecta, por tanto, debería ser siempre positivo en presencia de enfermedad y negativo en ausencia de la misma^{192,193}.

Sensibilidad (S): Probabilidad de que teniendo la enfermedad, el resultado del test sea positivo^{191,194,195}.

Especificidad (E): Probabilidad de que estando sano, el resultado del test sea negativo^{194,195}.

En todos los casos el intervalo de confianza fue calculado para el 95%.

El cálculo de estos parámetros se realiza mediante la tabla 2x2:

Prueba diagnóstica	Verdad (estándar de oro) Enfermedad		
	Presente	Ausente	
Positiva	Verdadero positivo (VP)	Falso positivo (FP)	Total con prueba positiva
Negativa	Falso negativo (FN)	Verdadero negativo (VN)	Total con prueba negativa
	Total enfermos	Total de sanos	

3.7.1.2.- Valores predictivos

Se define la *probabilidad posttest* como aquella que tiene una persona de presentar una enfermedad después de que la prueba diagnóstica lo ha clasificado como positivo o de no padecerla si el test fue negativo¹⁹¹.

Los valores predictivos dependen no solo de la sensibilidad y especificidad, sino también de la prevalencia de la enfermedad¹⁹⁵.

El Valor Predictivo Positivo (VPP) es la probabilidad de padecer la enfermedad cuando el resultado de la prueba es positivo. Se calcula mediante la siguiente expresión^{97,191,192,195}:

$$VPP = \frac{VP}{Total\ test\ +}$$

El Valor Predictivo Negativo (VPN) es la probabilidad de no padecer la enfermedad cuando el resultado de la prueba es negativo. Se calcula dividiendo los verdaderos negativos entre el total de resultados negativos (VN + FN)^{97,191,192,195.}

$$VPN = \frac{VN}{Total\ test\ (-)}$$

La *probabilidad a priori o pre-test* de tener la enfermedad es la que existe antes de realizar ninguna prueba, es decir sin tener en cuenta la característica predictiva de la enfermedad¹⁹¹. La probabilidad pre-test coincide con la prevalencia de la enfermedad en la población y es la que usamos como información inicial en un proceso diagnóstico.

3.7.1.3.- Razón de probabilidades diagnósticas o razón de verosimilitud

La utilidad del test se valoró mediante la Razón de Probabilidades Diagnósticas (RPD), también llamada Razón de Verosimilitudes (RV) o *likelihood ratio*, que combina en una sola expresión la sensibilidad y la especificidad^{191,149}.

La RPD de una prueba positiva (RPD (+)) compara la probabilidad de que un paciente que realmente tiene la enfermedad, presente un resultado positivo en una prueba diagnóstica, con la probabilidad de que el mismo resultado positivo se obtenga en un paciente libre de esa enfermedad^{190,193}. La RPD(+) se calcula dividiendo la sensibilidad por el complementario de la especificidad (1 – especificidad)¹⁸⁰:

$$RPD\ (+) = \frac{Test\ (+)\ en\ enfermos}{Test\ (+)\ en\ sanos} = \frac{S}{1 - E}$$

La RPD (–) valora la contribución que realiza un resultado negativo en la no confirmación de la enfermedad. Se mueve en una escala inversa a la de la RPD (+), se requiere la necesidad de que haya pocos resultados negativos en enfermos¹⁹¹.

$$RPD(-) = \frac{\text{Test (-) en enfermos}}{\text{Test (-) en sanos}} = \frac{1 - S}{E}$$

3.7.2.- Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo mediante el paquete informático SPSS versión 13.1.

La descripción de la población en cuanto a sus características sociodemográficas y clínicas, se llevó a cabo a través de estadísticos descriptivos (proporciones y medidas de centralización).

Para la comparación de proporciones se utilizó la **Prueba de la Chi cuadrado**, y para la comparación de los valores cuantitativos se utilizó la **Prueba U de Mann-Whitney**. En todos los casos se consideró significativa una $p < 0,05$.

IV.- RESULTADOS

4.1.- DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se ha estudiado una población total de 413 mujeres que fueron sometidas a un test de isquemia miocárdica isotópica, con una media de edad de $65,56 \pm 9,38$ años.

La sintomatología que presentaron las pacientes y que motivó su evaluación cardiológica se resume en la Tabla V. El 59,50% de las pacientes solo presentaban un síntoma relacionable con CI y el 40,50% presentaron dos o más síntomas.

Tabla V.- Distribución de la población de estudio según la sintomatología de sospecha de cardiopatía isquémica y presencia del número de síntomas

Sintomatología Población Total	n (413)	Porcentaje (%)
Dolor Precordial	391	94,9%
Disnea	143	34,7%
Palpitaciones	55	13,3%
Mareos	61	14,8%
Síncope	10	2,4%
Presencia de un sólo síntoma	245	59,5%
Presencia de dos o más síntomas	167	40,5%

La descripción de la población según los factores de riesgo cardiovascular que presentaban, queda reflejado en la Tabla VI:

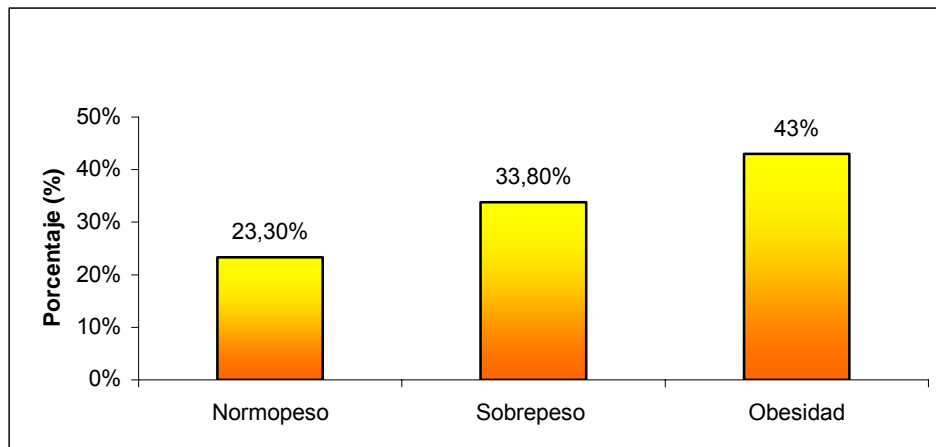
Tabla VI.- Descripción de la Población Total según factores de riesgo

Factores de Riesgo Población Total	n (413)	Porcentaje (%)
Diabetes	178	43,1%
<i>Tratamiento con dieta</i>	38	21,3%
<i>Tratamiento con ADO</i>	85	48,0%
<i>Tratamiento con insulina</i>	61	34,3%
<i>Tratamiento con insulina y ADO</i>	20	11,3%
Dislipemia	173	44,1%
Menopausia	384	93,0%
Sedentarismo	402	97,8%
Patología según IMC		
<i>Normopeso</i>	93	23,3%
<i>Sobrepeso</i>	135	33,8%
<i>Obesidad</i>	172	43,0%
Antecedentes de IAM	59	14,3%
Antecedentes de angor	147	35,6%
Antecedentes familiares de CI	73	17,7%
Tabaquismo	83	20,1%
Exfumadoras	38	27,9%
<i>Exfumadora desde hace más de un año</i>	23	26,4%
<i>Exfumadora en el último año</i>	8	11,3%
Hipertensión arterial sistémica (HTA)	289	70,3%
Hipertrofia ventricular izquierda (HVI)	47	11,4%

ADO = Antidiabéticos orales. IMC = Índice de Masa Corporal. IAM = infarto Agudo de Miocárdio. CI = Cardiopatía Isquémica.

La **altura** y **peso** medio de las pacientes fue de $1,55 \pm 0,06$ m y $73,93 \pm 13,54$ kg, con un **IMC** medio de $30,40 \pm 5,06$ kg/m². La distribución de la población según el IMC se muestra en la Figura 5.

Figura 5.- Distribución de la Población Total según el IMC

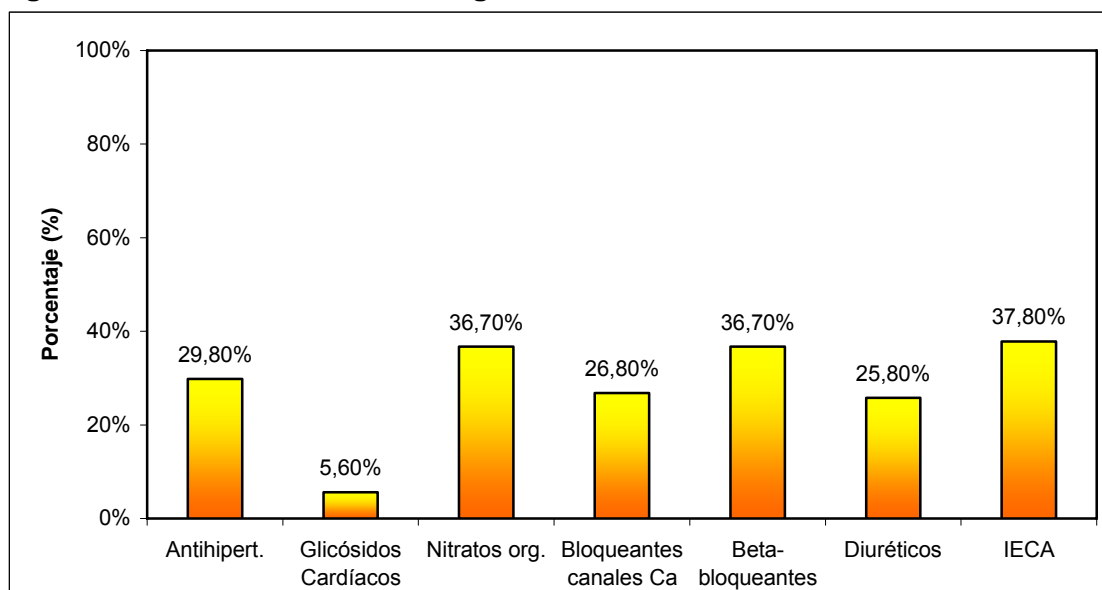


El 20,1% de la población tenía antecedentes de **tabaquismo**, siendo el consumo medio de cigarrillos/día de las pacientes fumadoras fue de $18,71 \pm 9,30$.

En la población total, se observa que el 70,3% eran **hipertensas**, con cifras de Presión Sistólica media en la población total de $142,68 \pm 30,20$ mm de Hg, y de Presión Diastólica media de $76,5 \pm 15,46$ mm de Hg.

El 93,7% (n = 387) de las pacientes tomaban algún tipo de tratamiento farmacológico cardíaco. La distribución de la población según los tratamientos cardiovasculares pautados se muestra en la Figura 6.

Figura 6.- Tratamientos farmacológicos cardiovasculares en la Población Total



En el 68% de las pacientes se recogieron antecedentes de patología cardiovascular según se expresa en la Tabla VII, mientras que en el 32% restante no constaban este tipo de antecedentes.

Tabla VII.- Antecedentes de patología cardiovascular en la Población Total

Antecedentes de patología cardiovascular	n	Porcentaje (%)
Sin Patología	132	32%
Cardiopatía hipertensiva	130	31,5%
Cardiopatía isquémica	171	41,4%
Valvulopatía	9	2,2%
Miocardiopatía dilatada	9	2,2%
Otros antecedentes	27	6,5%
Nº antecedentes de patología cardiovascular		
Un antecedente	223	78,8%
Dos o más antecedentes	60	21,2%

“Otros antecedentes”: Fibrilación Auricular Paroxística (n = 12), Miocardiopatía hipertrófica (n = 1), Flutter (n = 1), Cardiopatía hipertensiva (n = 4), Arritmia supraventricular paroxística (n = 1), Miocardiopatía dilatada (n = 1), Valvulopatía (n = 1), Arritmia (n = 1), Síndrome X (n = 1), Síndrome depresivo (n = 1), Cardiopatía reumática (n = 1), Insuficiencia cardíaca (n = 2), Estenosis aórtica (n = 1), Síncope (n = 1) y Hernia de hiato (n = 1).

El 74,8% de la población de estudio presentó un ECG basal patológico, mientras que en el 25,2% de las pacientes era normal. En la siguiente Tabla VIII, se presenta la distribución de la Población Total según las alteraciones que fueron observadas en el ECG basal.

Tabla VIII.- Distribución según el ECG basal y las alteraciones obtenidas

ECG basal Población Total	n	Porcentaje (%)
<i>ECG basal</i>		
Normal	104	25,2%
<i>ECG basal patológico</i>		
Ausencia de ritmo sinusal	13	3,6%
Bloqueo de rama izquierda	46	12,9%
Alteraciones de la onda T	246	68,9%
Ondas Q patológicas	44	12,3%

Los valores analíticos medios de la Población Total de estudio se muestran en la Tabla IX.

Tabla IX.- Parámetros analíticos medios obtenidos en la Población Total

Parámetros analíticos	n	Valor medio* (mg/dl)
Colesterol total	319	193,02 ± 40,27
HDL	307	43,01 ± 16,98
LDL	286	120,46 ± 35,92
Triglicéridos	313	157,17 ± 78,03
Glucosa	391	127,11 ± 52,40
Ácido úrico	260	5,23 ± 1,78

*Valores expresados en media ± desviación estandar

El 12,59% de las pacientes fueron sometidas a una ergometría, siendo negativa en el 51,92% de las mismas, “no concluyente” en el 19,23% de las pacientes y positiva en un 28,84 % (Tabla X). El tiempo medio de la prueba fue de 4,95 ± 2,33 minutos, con un nivel de esfuerzo medio de 6,57 ± 2,3 METs.

Tabla X.- Resultados de la ergometría en la población Total

Ergometría de la Población Total	n	Porcentaje (%)
Ergometría realizada	52	12,59%
Valoración de la ergometría		
<i>Positiva</i>	15	28,84%
<i>Estadio 1</i>	6	30,0%
<i>Estadio 2</i>	3	20,0%
<i>Estadio 3</i>	6	30,0%
<i>Negativa</i>	27	51,92%
<i>No concluyente</i>	10	19,23%

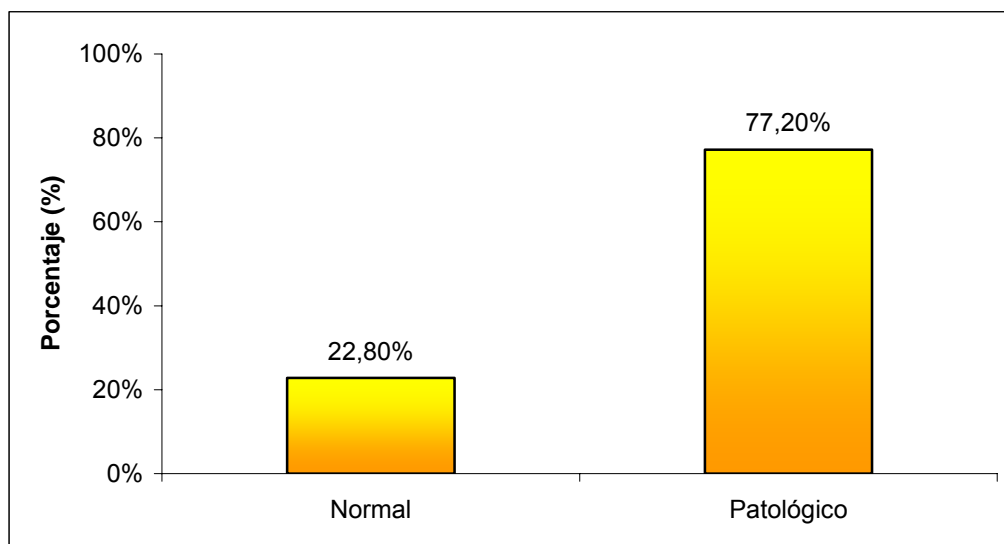
En el 48,9% de las pacientes de la Población Total se realizó una coronariografía, siendo ésta patológica en el 77,2% de las mismas. En el 26,2% (n = 53) de las pacientes se había realizado el proceso de revascularización previamente a la prueba de perfusión miocárdica (Tabla XI).

Tabla XI.- Distribución de la Población sometida a la prueba coronariográfica

Coronariografía de la Población Total	n	Porcentaje (%)
Con revascularización previa	53	26,2%
Sin revascularización previa	149	73,8%

En la siguiente Figura 7 se muestra como se distribuyó la población de estudio según el resultado obtenido por la coronariografía.

Figura 7.- Distribución de la Población según resultado de la coronariografía



n total = 202 pacientes

De la Población Total, el 50,1% de las pacientes tuvieron un estudio de perfusión miocárdica patológico. Los tipos de defecto presentados en la gammagrafía se muestran en la Tabla XII.

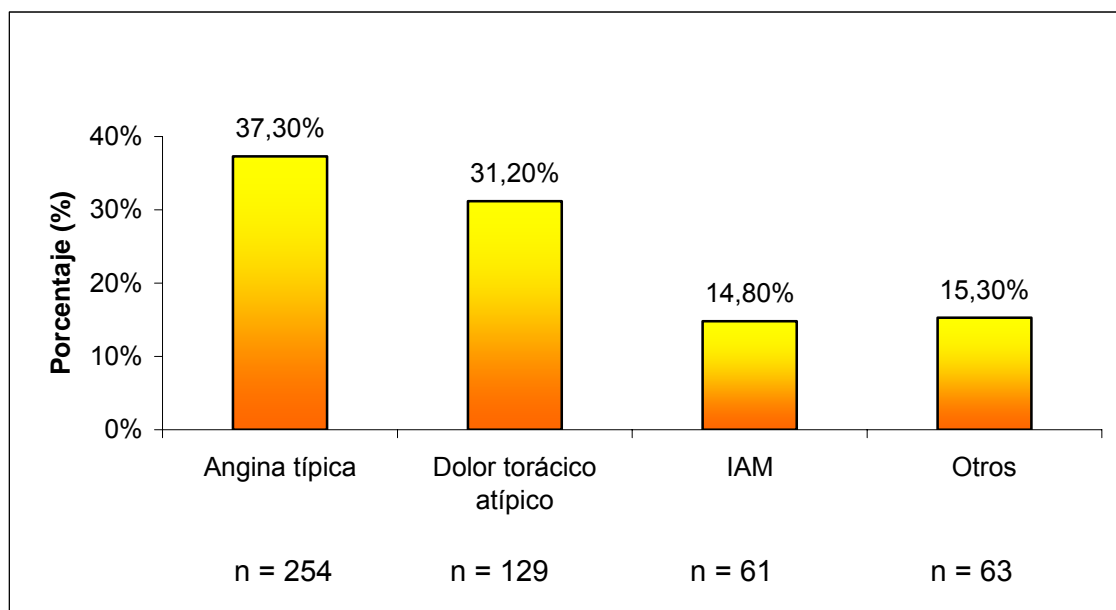
Tabla XII.- Distribución de pacientes según los resultados de la gammagrafía de perfusión miocárdica y tipo de defecto

Perfusión miocárdica Población Total	n	Porcentaje (%)
<i>Perfusión miocárdica</i>		
Normal	206	49,9%
Patológico	207	50,1%
<i>Tipo de defecto</i>		
Isquemia	86	41,5%
Necrosis	44	21,2%
Mixto	75	36,2%
Paradójico	2	0,9%

El número medio de segmentos afectados en la gammagrafía de perfusión miocárdica de esfuerzo y de reposo fue de $5,17 \pm 2,57$ y $2,38 \pm 2,51$ respectivamente.

La representación de la distribución de la población de estudio según el diagnóstico informado por el Cardiólogo se muestra en la Figura 8. Las pacientes podían tener más de un diagnóstico a la fecha de alta.

Figura 8.- Distribución de la Población Total según el diagnóstico



Dentro del apartado "otros" se observó, hernia de hiato (n = 6), shock (n = 1), dolor epigástrico (n = 3), dolor torácico de origen no isquémico (n = 1), fibrilación auriculo-ventricular (n = 1), cardiopatía hipertensiva (n = 15), insuficiencia cardíaca (n = 1), fibrilación auricular paroxística (n = 15), insuficiencia aórtica (n = 1), estenosis aórtica (n = 1), insuficiencia mitral (n = 1), ansiedad (n = 2), síndrome X (n = 3), mareo filiar (n = 1), cardiopatía valvular (n = 2), miocardiopatía dilatada (n = 2), taquicardia paroxística supraventricular (n = 1), pancreatitis aguda (n = 1), anemia ferropénica (n = 1), arritmia ventricular (n = 1), cardiopatía hipertrófica (n = 1), síncope bradicardia sinusal (n = 1) y crisis hipertensiva (n = 2).

4.2.- ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS POBLACIONES CON O SIN CORONARIOGRAFÍA

El 49,90% (202/413) de la Población Total fue sometida a una coronariografía además de a la prueba de perfusión miocárdica, Población con Gammagrafía y coronariografía (**P.C.G+C**). La media de edad de estas pacientes fue de $65,5 \pm 7,52$ años. El 51,1% restante (211/413) solo fue sometida a la prueba gammagráfica, Población con Gammagrafía (**P.C.G.**) cuya media de edad fue de 55 ± 2 años. En el Esquema 1 se recuerda la población de estudio.

Los resultados obtenidos en la comparación entre las dos subpoblaciones (P.C.G+C vs P.C.G) en cuanto al tipo de sintomatología que motiva el estudio, factores de riesgo cardiovascular, datos antropométricos, tratamiento farmacológico, antecedentes de patología cardiovascular, ECG, parámetros analíticos, coronariografía, estudio de perfusión miocárdica y diagnóstico definitivo, se resumen en las Tablas XIII y XIV.

Esquema 1.- Distribución de la Población de estudio

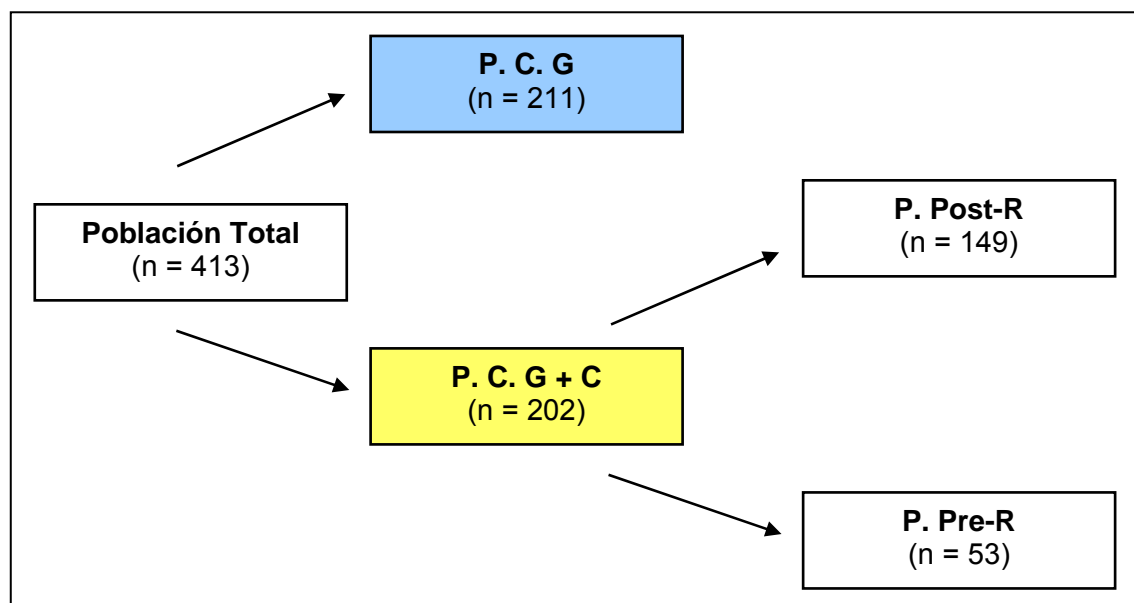


Tabla XIII.- Sintomatología presentada en los Grupos P.C.G. y P.C.G+C

	P.C.G (n = 211)		P.C.G+C (n = 202)		p*
	%	n	%	n	
Dolor Precordial	94,3%	193	95,5%	198	0,56
Disnea	33,8%	71	35,6%	72	0,69
Palpitaciones	11,4%	24	15,3%	31	0,24
Mareos	16,2%	34	13,4%	27	0,42
Síncope	1,9%	4	3,0%	6	0,48
Presencia de un solo síntoma	62,4%	131	56,4%	114	0,21
≥ a dos síntomas	37,6%	79	43,6%	88	0,21

*Test Chi cuadrado. Nivel mínimo de significación $p < 0,05$.

En la Tabla XIV, se observan diferencias significativas con respecto al hábito tabáquico ($p < 0,05$), aunque existe una mayor proporción de mujeres exfumadoras en la P.C.G+C. Con respecto a las mujeres que eran exfumadoras desde hace más de un año, no se observan diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,07$), aunque parece tener la misma tendencia.

La **estatura** de las pacientes del P.C.G. y de la P.C.G+C (expresado en *media ± DS*), fue de $1,55 \pm 0,08$ m y $1,58 \pm 0,06$ m respectivamente (**$p = 0,48$**).

El **peso** de las pacientes fue de $66 \pm 11,31$ kg para la P.C.G. y de $70 \pm 11,43$ kg para la P.C.G+C, no observándose tampoco diferencias significativas entre ambas poblaciones (**$p = 0,57$**).

El **IMC** obtenido para ambas poblaciones, P.C.G. y P.C.G+C (*media ± DS*) fue de $27,61 \pm 3,1$ kg/m² y de $27,27 \pm 4,43$ kg/m² respectivamente, sin apreciar diferencias significativas entre ambas poblaciones (**$p = 0,58$**).

El consumo medio de cigarrillos/día muestra unos valores de $15 \pm 7,07$ (38/211) para la P.C.G., y de $15 \pm 4,47$ (28/202) para la P.C.G+C, no habiendo diferencias estadísticamente significativas (**$p = 0,96$**).

Para la Presión Sistólica se obtuvo un valor medio de $157 \pm 9,89$ mm de Hg para la P.C.G., y de $138,33 \pm 36,56$ mm de Hg para la P.C.G+C ($p = 0,79$). Para la Presión Diastólica los valores medios de la P.C.G. fue de $89 \pm 12,72$ mm de Hg, y de $80,83 \pm 16,85$ mm de Hg para la P.C.G+C ($p = 0,57$).

Tabla XIV.- Comparación de los Factores de Riesgo P.C.G. y P.C.G+C

Factores de riesgo	P.C.G.		P.C.G+C		p*
	%	n (211)	%	n (202)	
Diabetes	39,3%	83	47%	95	0,11
<i>Tratamiento con dieta</i>	16,9%	14	25,3%	24	0,17
<i>Tratamiento con ADO</i>	55,4%	46	41,5%	39	0,06
<i>Tratamiento con insulina</i>	31,3%	26	36,8%	35	0,43
<i>Tratamiento con insulina y ADO</i>	7,2%	6	14,9%	14	0,1
Dislipemia	42,9%	87	45,5%	86	0,59
Menopausia	93,4%	197	92,6%	187	0,75
Sedentarismo	97,1%	204	98,5%	198	0,34
Patología según IMC:					
<i>Normopeso</i>	20,3%	42	26,4%	51	0,29
<i>Sobrepeso</i>	33,8%	70	33,7%	65	0,29
<i>Obesidad</i>	45,9%	95	39,9%	77	0,29
Antecedentes de IAM	16,1%	34	12,4%	25	0,27
Antecedentes de angor	35,5%	75	35,6%	72	0,98
Antecedentes familiares CI	17,5%	37	17,8%	36	0,93
Tabaquismo	20,9%	44	19,3%	39	0,69
<i>Exfumadoras</i>	21,5%	17	36,8%	21	<0,05*
<i>Exfumadora desde hace más de un año</i>	18,8%	9	35,9%	14	0,07
<i>Exfumadora en el último año</i>	11,4%	5	11%	3	0,97
HTA	69,9%	146	79,8%	143	0,83
HVI	10,4%	22	12,4%	25	0,52

ADO = Antidiabéticos orales. IMC = Índice de Masa Corporal. IAM = infarto Agudo de Miocárdio. CI = Cardiopatía Isquémica. *Test Chi cuadrado. Nivel mínimo de significación $p < 0,05$.

El 91,1% de la P.C.G+C estaba recibiendo un tratamiento farmacológico cardiovascular, respecto al 93,70% de la P.C.G.. En la Tabla XV se comparan los tratamientos recibidos por ambas poblaciones.

Tabla XV.- Tratamientos farmacológicos. Comparación entre la P.C.G. y P.C.G+C

	P.C.G.		P.C.G+C		p*
	%	n	%	n	
Medicaciones cardíacas	96,2%	203	91,10%	184	<0,05*
Antihipertensivos	27,6%	56	32,3%	61	0,31
Glicósidos Cardíacos	4,4%	9	6,9%	13	0,29
Nitratos orgánicos	36,9%	75	36,5%	69	0,92
Bloqueantes de los canales de Ca	26,1%	53	28%	53	0,66
Beta-bloqueantes	41,9%	85	31,2%	59	<0,05*
Diuréticos	23,6%	48	28%	53	0,32
IECA	37,4%	76	38,1%	72	0,89

IECA = inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina. *Test Chi cuadrado. Nivel mínimo de significación $p<0,05$.

Se compararon los antecedentes de patología cardiovascular entre las pacientes de las dos poblaciones, resultados que se resumen en la Tabla XVI.

Entre los resultados, no se apreciaron diferencias significativas ni en el número de antecedentes de ambas poblaciones, ni considerando cada uno de los mismos aisladamente.

Tabla XVI.- Antecedentes de patología cardiovascular. Comparación entre las poblaciones: P.C.G. y P.C.G+C

	P.C.G.		P.C.G+C		p*
	%	n	%	n	
Sin patología	31,3%	66	23,7%	66	0,76
Cardiopatía hipertensiva	31,3%	66	31,7%	66	0,93
Cardiopatía isquémica	41,2%	87	41,6%	84	0,94
Valvulopatía	2,4%	5	2,0%	4	0,78
Miocardopatía dilatada	1,9%	4	2,50%	5	0,68
Otros	5,7%	12	7,0%	15	0,47
<i>Nº antecedentes de patología cardiovascular</i>					
Un antecedente	80,7%	117	76,8%	106	0,42
Dos o más antecedentes	19,3%	28	23,2%	32	0,42

*Test Chi cuadrado. Nivel mínimo de significación $p < 0,05$.

Se han comparado los porcentajes de pacientes que presentaban alteraciones en el ECG basal observando diferencias significativas entre los porcentajes de pacientes con ECG basal patológico entre ambos grupos (Tabla XVII).

Tabla XVII.- ECG basal y alteraciones obtenidas. P.C.G. y P.C.G+C

	P.C.G.		P.C.G+C		p*
	%	n (211)	%	n (202)	
Normal	20,4%	43	30,2%	61	<0,05*
Patológico	79,6%	168	69,8%	141	<0,05*
<i>Alteraciones del ECG</i>					
Ausencia de ritmo sinusal	6,1%	11	1,1%	2	<0,05*
Bloqueo de rama izquierda	10,5%	19	15,3%	27	0,17
Alteraciones de la onda T	76,2%	138	61,4%	108	<0,01*
Ondas Q patológicas	11,6%	21	13,1%	23	0,67

*Test Chi cuadrado. Nivel mínimo de significación $p < 0,05$.

La comparación entre los valores medios de los parámetros analíticos determinados no mostró diferencias significativas entre ambos grupos poblacionales (Tabla XVIII).

Tabla XVIII.- Comparación parámetros analíticos de los grupos P.C.G. y P.C.G+C

Parámetro analítico	P.C.G.		P.C.G+C		p*
	x ± DE**	n (211)	x ± DE**	n (202)	
Colesterol total (mg/dl)	210,5 ± 46,16	157	226,83 ± 12,9	162	0,52
HDL (mg/dl)	38,5 ± 0,7	150	37,5 ± 5,46	157	0,6
LDL (mg/dl)	141,5 ± 36,06	143	154,26 ± 19,51	143	0,72
Triglicéridos (mg/dl)	152,5 ± 44,54	154	175,5 ± 47,16	159	0,27
Glucosa (mg/dl)	94,5 ± 0,7	199	111,66 ± 24,99	192	0,93
Ácido úrico (mg/dl)	4,97 ± 1,16	131	5,77 ± 0,98	129	0,33

*Test Chi cuadrado. Nivel mínimo de significación $p < 0,05$. ** $x \pm DE$ (media ± desviación estandar)

Se compararon los valores de la ergometría realizada por las pacientes de la P.C.G. y de la P.C.G+C (Tabla XIX).

Tabla XIX.- Valores obtenidos en la ergometría de los Grupos P.C.G. y P.C.G+C

	P.C.G.		P.C.G+C		p*
	%	n (211)	%	n (202)	
Ergometría	13,7%	29	11,3%	23	0,74
<i>Valoración de la ergometría</i>					
Positiva	10,3%	3	52,2%	12	0,4
Negativa	65,5%	19	34,8%	8	0,42
No concluyente	24,1%	7	13,0%	3	0,74
<i>Estadío de la prueba positiva</i>					
Estadío 1	33,3%	1	41,6%	5	0,74
Estadío 2	33,3%	1	16,8%	2	<0,05*
Estadío 3	33,3%	1	41,6%	5	0,74

*Test Chi cuadrado. Nivel mínimo de significación $p < 0,05$.

Los valores medios de los tiempos en la realización de la ergometría fueron de $5,23 \pm 2,77$ minutos para la P.C.G. y de $4,38 \pm 1,57$ minutos para la P.C.G+C. Los valores medios de los METs obtenidos fueron de $6,53 \pm 2,46$ y $6,36 \pm 2,15$ de los grupos P.C.G. y P.C.G+C respectivamente. No existieron diferencias estadísticamente significativas en los tiempos medios y el nivel de esfuerzo (METs) de las dos poblaciones.

El 69,80% de la P.C.G+C tuvieron la prueba de perfusión miocárdica como patológica, mientras que éste resultado sólo se dio en el 31,3% de la P.C.G. Se compararon los porcentajes de la distribución de la P.C.G. y P.C.G+C, observándose diferencias significativas entre los parámetros estudiados en ambas poblaciones (ver Tabla XX).

Tabla XX.- Comparación de los resultados obtenidos en la gammagrafía de perfusión miocárdica

	P.C.G.		P.C.G+C		p*
	%	n (211)	%	n (202)	
<i>Perfusión miocárdica</i>					
Normal	68,7%	145	30,2%	61	<0,001*
Patológico	31,3%	66	69,8%	141	<0,001*
<i>Tipo de defecto</i>					
Isquemia	40,9%	27	42,0%	58	0,78
Necrosis	31,8%	21	15,9%	22	<0,01*
Mixto	25,8%	17	41,3%	57	<0,01*
Paradójico	1,5%	1	0,70%	1	0,64

* Test Chi cuadrado. Nivel mínimo de significación $p < 0,05$.

Al comparar el número de segmentos afectados en la gammagrafía de perfusión miocárdica de esfuerzo entre ambas poblaciones, se obtuvieron unos valores de $7 \pm 5,65$ para la P.C.G. y de $5 \pm 1,09$ para la P.C.G+C (**$p < 0,05$**).

No se obtuvieron diferencias significativas al comparar los mismos valores en la prueba de perfusión miocárdica de reposo ($4 \pm 1,41$ para la P.C.G.; $2,33 \pm 2,58$ para la P.C.G+C; $p = 0,78$).

Por último, al comparar ambas poblaciones según el diagnóstico médico definitivo, se observaron diferencias significativas únicamente en el número de pacientes diagnosticadas de IAM entre las dos poblaciones (Tabla XXI).

Tabla XXI.- Diagnósticos definitivos: comparación entre poblaciones

Diagnóstico	P.C.G.		P.C.G+C		p*
	%	n (211)	%	n (202)	
Angina típica	38,4%	81	36,1%	173	0,63
Dolor torácico atípico	30,8%	65	31,7%	64	0,84
IAM	10,9%	23	18,8%	38	<0,05*
Otros	15,6%	33	14,9%	30	0,82

*Test Chi cuadrado. Nivel mínimo de significación $p < 0,05$.

4.2.1.- Resultados de la coronariografía en la P.C.G+C

El 22,8% de las pacientes de la población P.C.G+C presentó una coronariografía normal, mientras que en el 77,2% era patológica. El 26,2% de las pacientes presentaban una revascularización previa a la prueba de perfusión miocárdica, mientras que las pacientes revascularizados posteriormente a la prueba de perfusión miocárdica fueron el 73,8%.

Según la enfermedad coronaria, el 43,58% de las mujeres de la P.C.G+C tenían una enfermedad coronaria de un solo vaso, el 30,12% de dos vasos y el 26,28% multivaso.

Los datos relativos a la prueba coronariográfica de la población P.C.G+C se observan en la Tabla XXII.

Tabla XXII.- Resultados obtenidos en la prueba coronariográfica

	n	Porcentaje (%)
Normal	46	22,80%
Patológica	156	77,20%
Con revascularización previa	53	26,20%
Sin revascularización previa	149	73,80%
Estenosis > 70% en alguna arteria	149	73,80%
Estenosis > 50% en alguna arteria	35	17,30%
<i>Enfermedad coronaria</i>		
Un solo vaso	68	43,58%
Dos vasos	48	30,12%
Multivaso	41	26,28%

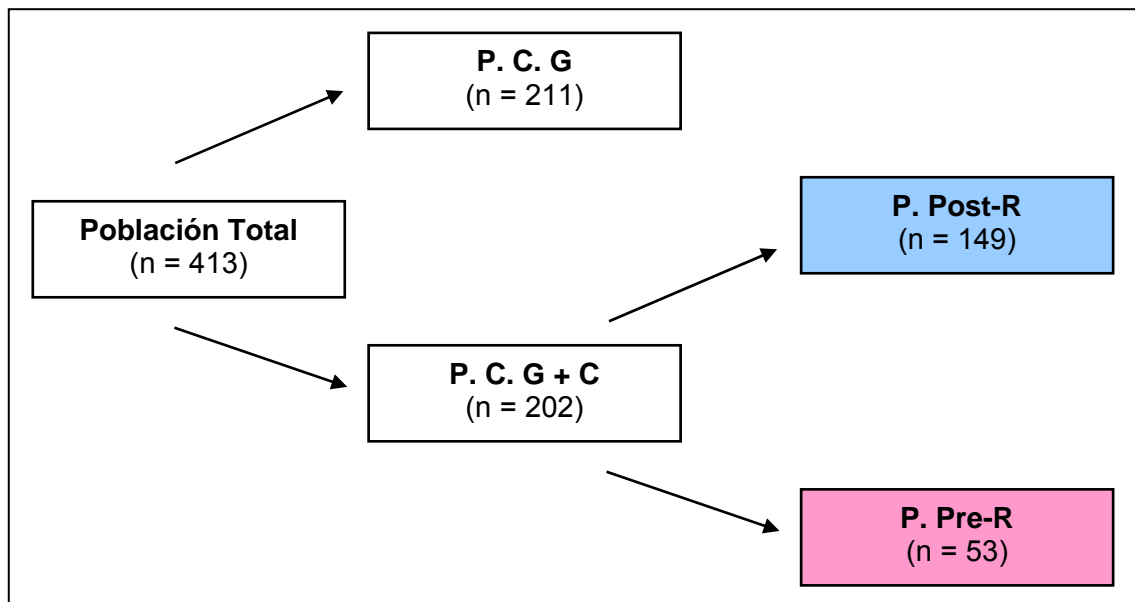
n = 202 pacientes

4.3.- ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS POBLACIONES CON CORONARIOGRAFÍA PREVIA Y POSTERIOR A LA PRUEBA DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

Al 26,2% de los pacientes de la P.C.G+C se les realizó la coronariografía previa a la prueba de perfusión miocárdica, Población Pre-revascularización (**P. Pre-R**), indicada en esta población como prueba control del proceso de revascularización (*edad media de $65 \pm 8,55$ años*). El 73,8% de los pacientes de la P.C.G+C fueron sometidos a un proceso de revascularización coronariográfica posterior a la prueba gammagráfica, Población Post-revascularización (**P. Post-R**) (*edad media de $65,28 \pm 8,55$ años*).

En el esquema 1 se recuerda la distribución de la población de estudio, indicando las poblaciones a las que nos referiremos:

Esquema 1.- Diseño del estudio



Se han comparado los valores porcentuales de ambas poblaciones mediante la Prueba de la Chi cuadrado, observando que en la sintomatología padecida entre las pacientes de ambas poblaciones no hay diferencias significativas, y que es el dolor precordial, el síntoma mas referido por todas ellas (Tabla XXIII).

Tabla XXIII.- Descripción de la P. Post-R y P. Pre-R según sintomatología

	P. POST-R		P. PRE-R		p*
	n (149)	%	n (53)	%	
Dolor Precordial	146	98%	51	98,10%	0,96
Disnea	45	30,20%	13	25,0%	0,47
Palpitaciones	18	12,10%	3	5,80%	0,2
Mareos	18	12,10%	8	15,40%	0,54
Síncope	4	2,70%	1	1,90%	0,76
Presencia un solo síntoma	95	63,80%	36	69,20%	0,47
Presencia dos o más síntomas	54	36,20%	16	30,80%	0,47

**Test Chi cuadrado. Nivel mínimo de significación $p < 0,05$.*

Comparando la distribución de las pacientes según los factores de riesgo presentes no se observaron diferencias significativas. Solo en las pacientes con antecedente de IAM se detectaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla XXIV).

Tabla XXIV.- Distribución de las pacientes según sus factores de riesgo

	P. POST-R		P. PRE-R		p*
	n (149)	%	n (53)	%	
Diabéticas	66	44,30%	30	56,60%	0,12
<i>Tratamiento con dieta</i>	8	12,10%	7	23,30%	0,16
<i>Tratamiento con ADO</i>	28	42,40%	12	40,0%	0,82
<i>Tratamiento con insulina</i>	27	40,90%	12	40,0%	0,93
<i>Tratamiento con insulina y ADO</i>	10	15,20%	4	13,30%	0,81
Dislipemia	77	51,70%	33	62,30%	0,18
Menopáusicas	142	95,30%	48	90,60%	0,21
Sedentarias	146	98,0%	52	98,10%	0,3
Patología según IMC					
<i>Normopeso</i>	18	12,20%	7	13,20%	0,92
<i>Sobrepeso</i>	49	33,10%	16	30,20%	0,92
<i>Obesidad</i>	81	54,70%	30	56,60%	0,92
Antecedentes de IAM	20	13,40%	16	30,20%	<0,01*
Antecedentes de angor	59	39,60%	21	39,60%	0,99
Antecedentes familiares pat.cardiovascular	21	14,10%	10	18,90%	0,4
Fumadora	32	21,50%	13	24,50%	0,64
<i>Exfumadoras</i>	15	10,10%	5	9,40%	0,28
<i>Exfumadora hace más de un año</i>	9	6,0%	3	5,80%	0,98
<i>Exfumadora en el último año</i>	3	2,0%	0	0%	0,72
HTA	110	73,80%	34	65,40%	0,24
HVI	14	9,40%	6	11,30%	0,68

ADO = Antidiabéticos orales. IMC = Índice de Masa Corporal. IAM = infarto Agudo de Miocárdio. CI = Cardiopatía Isquémica. *Test Chi cuadrado. Nivel mínimo de significación $p < 0,05$.

La **estatura** de las pacientes de la P. Post-R y del P. Pre-R expresado en *media* \pm DS, fueron de $1,56 \pm 0,06$ m (n = 133) y $1,56 \pm 0,06$ m (n = 50) respectivamente, no observando diferencias significativas (**p = 0,73**).

El **peso** de las mujeres de ambas poblaciones (*media* \pm DS) fue de $74,06 \pm 12,75$ kg (n = 134) para la P. Post-R y de $73,35 \pm 11,6$ kg (n = 50) para la P. Pre-R, no observándose diferencias significativas con respecto a esta variable (**p = 0,85**).

El **IMC** de ambas poblaciones Post-R y Pre-R (*media \pm DS*) fue de $30,36 \pm 4,83 \text{ kg/m}^2$ ($n = 133$) y $30,14 \pm 4,57 \text{ kg/m}^2$ ($n = 50$) respectivamente, no habiendo diferencias significativas entre los valores medios de ambas poblaciones (**$p = 0,73$**).

Si bien se observa que en ambas poblaciones de estudio, el porcentaje de pacientes con obesidad es mayor que el de pacientes con sobrepeso y superior aún que las pacientes con normopeso, no se aprecian diferencias significativas entre ambas subpoblaciones.

El consumo medio de cigarrillos/día fue de $19,29 \pm 8,07$ ($n = 24$) para la P. Post-R, y de $24,25 \pm 11,67$ ($n = 12$) para la P. Pre-R, no habiendo diferencias significativas (**$p = 0,26$**).

Para la Presión Sistólica se obtuvo un valor medio de $143,67 \pm 31,64$ mm de Hg ($n = 148$) para la P. Post-R, y de $140,88 \pm 32,0$ mm de Hg ($n = 53$) para la P. Pre-R (**$p = 0,49$**). Para la Presión Diastólica los valores medios de la P. Post-R fue de $77,38 \pm 16,29$ mm de Hg ($n = 148$), y de $73,37 \pm 13,95$ mm de Hg ($n = 53$) para la P. Pre-R (**$p = 0,08$**).

El 94% de las pacientes sin revascularización previa a la prueba de perfusión miocárdica tenían tratamiento farmacológico cardíaco, mientras que aquellas que tenían una revascularización previa recibían tratamiento farmacológico un 94,3% de las pacientes.

Por otra parte, se observan diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes de ambos grupos que tomaban bloqueantes de los canales del calcio y beta-bloqueantes. (Tabla XXV).

Tabla XXV.- Comparación la ingesta de medicaciones entre ambas poblaciones, P. Post-R y P. Pre-R

	P. POST-R		P. PRE-R		p*
	n (149)	%	n (53)	%	
Ingesta de medicaciones cardíacas	140	94%	50	94,30%	0,92
Antihipertensivos	35	23,50%	15	28,20%	0,48
Glicósidos Cardíacos	6	4%	1	1,90%	0,46
Nitratos orgánicos	62	41,60%	22	41,50%	0,99
Bloqueantes canales Calcio	34	22,80%	24	45,30%	<0,01*
Beta-bloqueantes	64	43%	31	58,50%	0,05*
Diuréticos	27	18,10%	15	28,30%	0,11
IECA	54	36,20%	19	35,80%	0,95

IECA = Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina. *Test Chi cuadrado. Nivel mínimo de significación $p < 0,05$.

Respecto a la presencia de antecedentes de patología cardiovascular, no se observaron diferencias significativas cuando se compararon los porcentajes de mujeres con y sin revascularización previa (Tabla XXVI).

Tabla XXVI.- Comparación de los antecedentes de patología cardiovascular entre las pacientes de las poblaciones Post-R y P. Pre-R

	P. POST-R		P. PRE-R		p*
	n (149)	%	n (53)	%	
Sin patología cardiovascular	48	32,20%	12	22,60%	0,19
Cardiopatía hipertensiva	41	27,50%	13	24,50%	0,67
Cardiopatía isquémica	68	45,60%	32	60,40%	0,06
Valvulopatía	1	0,70%	0	0%	0,55
Miocardopatía dilatada	5	3,40%	0	0%	0,17
Otros	7**	4,70%	1***	1,90%	0,36
Un antecedente	82	81,20%	36	87,80%	0,34
Dos o más antecedentes	19	18,80%	5	12,20%	0,34

*Test Chi cuadrado. Nivel mínimo de significación $p < 0,05$. **Fibrilación auricular paroxística (n = 5), Síndrome X (n = 1), Hernia de hiato (n = 1). ***Fibrilación auricular paroxística (n = 1)

El 84,6% de las pacientes Post-R tenían un ECG basal patológico frente al 88,7% de la P. Pre-R. Únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la presencia de alteraciones en el ECG basal en la onda T y ondas Q patológicas (Tabla XXVII).

Tabla XXVII.- Alteraciones obtenidas en el ECG basal en las poblaciones, Post-R y Pre-R

	P. POST-R		P. PRE-R		p*
	n (149)	%	n (53)	%	
<i>ECG basal</i>					
Normal	23	15,4%	6	11,3%	0,46
Patológico	126	84,6%	47	88,7%	0,46
Ausencia de ritmo sinusal	3	2,1%	1	2,0%	0,98
Bloqueo de rama izquierda	17	11,9%	3	6,1%	0,25
Alteraciones de la onda T	103	72,0%	43	87,8%	<0,05*
Ondas Q patológicas	16	11,2%	13	26,5%	<0,05*

*Test Chi cuadrado. Nivel mínimo de significación $p < 0,05$.

Se han comparado los valores medios de los parámetros analíticos determinados tanto en la P. Post-R como en la P. Pre-R. Los resultados se muestran en la Tabla XXVIII. No hemos apreciado diferencias significativas en la comparación de los distintos parámetros analíticos en ambos.

Tabla XXVIII.- Parámetros analíticos de las poblaciones Post-R y Pre-R

Parámetros analíticos	P. POST-R		P. PRE-R		p*
	n (149)	$\bar{x} \pm DE^{**}$	n (53)	$\bar{x} \pm DE^{**}$	
Colesterol total (mg/dl)	121	188,28 \pm 38,42	37	197,24 \pm 45,98	0,33
HDL (mg/dl)	115	41,42 \pm 15,86	35	41,60 \pm 15,14	0,87
LDL (mg/dl)	106	117,15 \pm 33,42	31	112,87 \pm 42,04	0,67
Triglicéridos (mg/dl)	114	155,97 \pm 68,58	37	184,08 \pm 82,57	0,07
Glucosa (mg/dl)	144	132,34 \pm 57,01	51	135,92 \pm 53,42	0,79
Ácido úrico (mg/dl)	95	5,27 \pm 1,67	29	4,99 \pm 1,41	0,39

*Test de la Chi cuadrado. Nivel mínimo de significación $p < 0,05$. ** $\bar{x} \pm DE$ (media \pm desviación estándar)

Los resultados de la ergometría en ambos grupos se muestran en la Tabla XXIX.

Tabla XXIX.- Comparación de los valores obtenidos en la ergometría de las poblaciones, P. Post-R y P. Pre-R

	P. POST-R		P. PRE-R		p*
	n (149)	%	n (53)	%	
Ergometría	15	10,10%	8	15,10%	0,32
<i>Valoración de la ergometría</i>					
Positiva	7	46,70%	5	62,50%	0,05*
Negativa	5	33,30%	3	37,50%	0,58
Dudosa/incompleta	3	20,0%	0	0%	<0,001*
<i>Estadío de la prueba positiva</i>					
Estadío 1	5	71,40%	1	20,0%	<0,001*
Estadío 2	1	14,30%	4	80,0%	<0,001*
Estadío 3	1	14,30%	0	0%	<0,01*

*Test Chi cuadrado. Nivel mínimo de significación $p < 0,05$.

La duración de la prueba en las pacientes fue de $5,23 \pm 3,04$ minutos en la P. Post-R y de $4,69 \pm 2,10$ minutos en la P. Pre-R ($p = 0,77$), con un nivel de esfuerzo de $6,29 \pm 2,98$ METs para la P. Post-R y de $7,04 \pm 2,5$ METs para la P. Pre-R ($p = 0,30$), no observando diferencias significativas.

Cuando se compararon los resultados obtenidos en la coronariografía, se observó un mayor porcentaje de pacientes con resultados positivos en el grupo previamente revascularizado, aunque sin apreciarse diferencias respecto al número de vasos afectados. Los valores se muestran en la Tabla XXX.

Tabla XXX.- Resultados de la coronariografía en las poblaciones Post-R y Pre-R

	P. POST-R		P. PRE-R		p*
	n (149)	%	n (53)	%	
<i>Coronariografía</i>					
Normal	44	29,50%	2	3,80%	0,05*
Patológico	105	70,50%	51	96,20%	0,05*
<i>Enfermedad coronaria</i>					
Enfermedad 1 vaso	42	28,20%	25	49,01%	0,14
Enfermedad 2 vasos	33	22,10%	15	29,41%	0,14
Enfermedad multivaso	30	20,10%	11	21,56%	0,14

*Test Chi cuadrado. Nivel mínimo de significación $p < 0,05$.

En la población Pre-R se observó un mayor número de vasos con un grado de estenosis superior al 70% ($1,4 \pm 1,05$ vs $1,56 \pm 0,86$; **$p < 0,05$**). Cuando el número de vasos con un grado de estenosis es inferior al 70%, los valores medios fueron de $0,25 \pm 0,47$ ($n = 113$) para la P. Post-R, y de $0,36 \pm 0,74$ ($n = 46$) para la P. Pre-R (**$p = 0,4$**), no observándose diferencias significativas.

La gammagrafía de perfusión miocárdica realizada a las mujeres con y sin revascularización previa no mostró diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes con estudio patológico ni en el tipo de defecto observado en la misma (Tabla XXXI).

Tabla XXXI.- Comparación de los porcentajes obtenidos entre las poblaciones, P. Post-R y P. Pre-R en relación con la gammagrafía de perfusión miocárdica

	n (149)	P. POST-R (%)	n (53)	P. PRE-R (%)	p*
<i>Perfusión miocárdica</i>					
Normal	47	31,50%	15	28,30%	0,66
Patológico	102	68,50%	38	71,70%	0,66
<i>Tipo de defecto</i>					
Isquemia	46	45,10%	12	31,60%	0,1
Necrosis	13	12,70%	9	23,70%	0,93
Mixto	42	41,20%	17	44,70%	0,58
Paradójico	1	1,0%	0	0%	0,28

*Test Chi cuadrado. Nivel mínimo de significación $p < 0,05$.

No se observaron diferencias significativas cuando se comparó el número de segmentos afectados en la gammagrafía de perfusión miocárdica de esfuerzo y de reposo. El número medio de segmentos patológicos en la prueba de esfuerzo fue de $5,53 \pm 2,56$ ($n = 102$) para la P. Post-R, y de $5,10 \pm 2,7$ ($n = 38$) para la P. Pre-R ($p = 0,34$). En la prueba de reposo para las pacientes de la P. Post-R éste número fue de $2,47 \pm 2,68$ ($n = 102$) y de $2,39 \pm 2,3$ ($n = 38$) para la P. Pre-R ($p = 0,83$).

Respecto al diagnóstico definitivo de estas pacientes, solo se observó un mayor porcentaje de pacientes diagnosticados de dolor torácico atípico en el subgrupo de pacientes no revascularizadas previamente (Tabla XXXII).

Tabla XXXII.- Comparación de los porcentajes de pacientes según el diagnóstico obtenido

	n (149)	P. POST-R (%)	n (53)	P. PRE-R (%)	p
<i>Diagnóstico</i>					
Angina típica	83	55,70%	36	67,90%	0,12
Dolor torácico atípico	31	20,80%	4	7,50%	<0,05*
IAM	30	20,10%	15	28,30%	0,22
Otros	18	12,10%	3	5,70%	0,18

*Test Chi cuadrado. Nivel mínimo de significación $p < 0,05$.

4.4.- RESULTADOS DE LA GAMMAGRAFÍA DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

Se calcularon los valores diagnósticos de la gammagrafía de perfusión miocárdica en las distintas poblaciones objeto de estudio, tomando como patrón de referencia la coronariografía.

4.4.1.- Resultados en la población con gammagrafía y coronariografía

Los resultados de los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud, con un intervalo de confianza del 95%, para la P.C.G+C de 202 pacientes, considerando como positivo una estenosis arterial >50% en la coronariografía, se indican en la Tabla XXXIII.

Tabla XXXIII.- Valor diagnóstico del estudio de perfusión miocárdica en la P.C.G+C

	Valor	IC (95%)
Sensibilidad (%)	87,16	(86,79 – 87,53)
Especificidad (%)	81,48	(80,49 – 82,47)
VPP (%)	92,81	(92,42 – 93,19)
VPN (%)	69,84	(68,98 – 70,70)
Razón de verosimilitud +	4,71	(4,69 – 4,72)
Razón de verosimilitud –	0,16	(0,16 – 0,16)

IC = intervalo de confianza, VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo. Estenosis arterial > 50%. n = 202

Se calculó la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos de la P.C.G+C en función del número de vasos afectados según fuera uno, dos o multivaso. Para ello se tomaron los valores de la gammagrafía y la coronariografía para cada paciente según la enfermedad coronaria, frente a los pacientes considerados como sanos en la coronariografía. La especificidad calculada no varió siendo de 78,26% en todos los casos, el VPP fue de 83,61%, 80% y 79,59% respectivamente, y el VPN del 67,92%, 83,72% y 94,74% para la EC de un vaso, dos vasos y multivaso. En los Esquemas 2, 3 y 4 se reflejan los valores para cada tipo de enfermedad en la tabla 2x2, mientras que en la Figura 9 se refleja la comparación de las sensibilidades calculadas.

Esquema 2.- Valores para la enfermedad de un vaso en la P.C.G+C

Prueba diagnóstica	<i>Coronariografía</i>		
	Presente	Ausente	
Positiva	51	10	61
Negativa	17	36	53
	68	46	

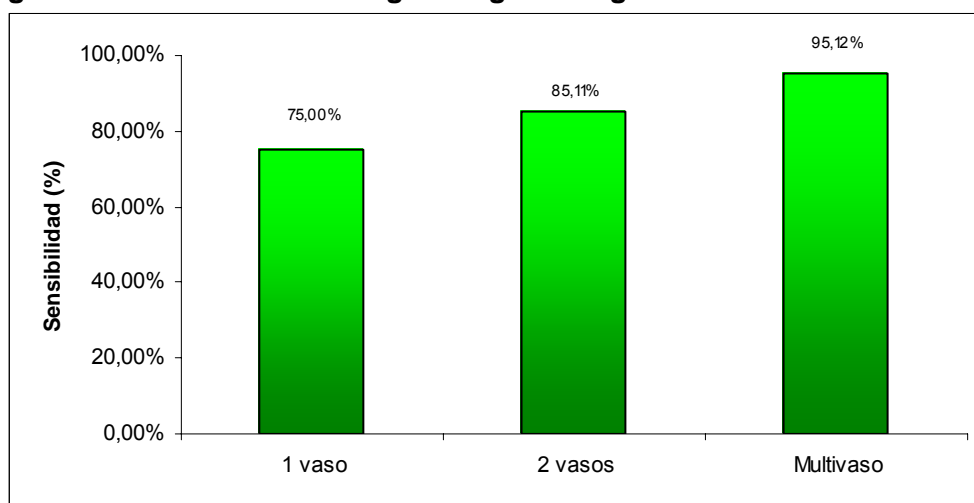
Esquema 3.- Valores para la enfermedad de dos vasos en la P.C.G+C

Prueba diagnóstica	<i>Coronariografía</i>		
	Presente	Ausente	
Positiva	40	10	50
Negativa	7	36	43
	47	46	

Esquema 4.- Valores para la enfermedad multivaso en la P.C.G+C

Prueba diagnóstica	<i>Coronariografía</i>		
	Presente	Ausente	
Positiva	39	10	49
Negativa	2	36	38
	41	46	

Figura 9.- Sensibilidad de la gammagrafía según el número de vasos afectados



Los valores obtenidos para cada territorio coronario en la P.C.G+C, considerando cualquier grado de estenosis presentado en las arterias, se exponen en la Tabla XXXIV.

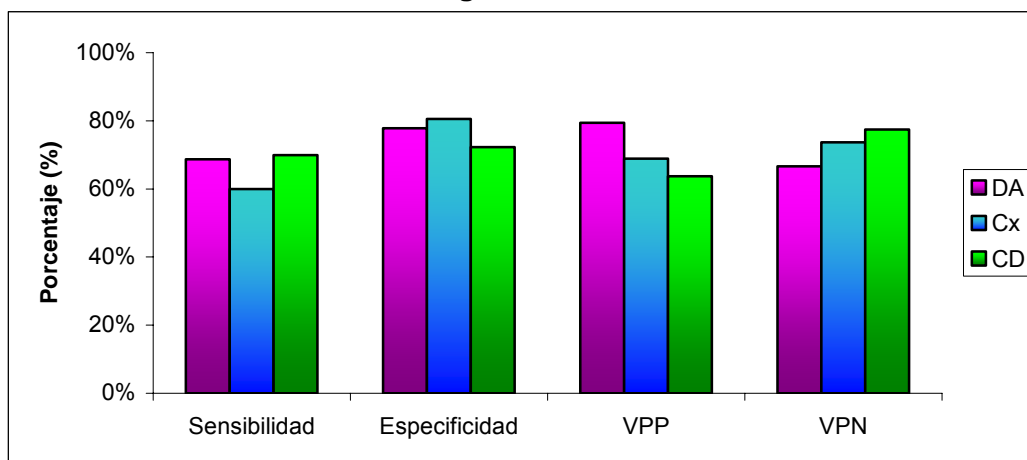
Tabla XXXIV.- Valor diagnóstico de la gammagrafía por territorio coronario

	DA		Cx		CD	
	Valor	IC (95%)	Valor	IC (95%)	Valor	IC (95%)
S (%)	68,75	(68,25 - 69,25)	60,0	(59,35 - 60,65)	69,88	(69,22 - 70,54)
E (%)	77,78	(77,17 - 78,29)	80,51	(80,04 - 80,98)	72,27	(71,8 - 72,74)
VPP (%)	79,38	(78,82 - 79,95)	68,92	(68,18 - 69,66)	63,74	(63,13 - 64,35)
VPN (%)	66,67	(66,14 - 67,2)	73,64	(73,21 - 74,08)	77,48	(76,98 - 77,98)
RVP	3,09	(3,09 - 3,1)	3,08	(3,07 - 3,09)	2,52	(2,51 - 2,52)
RVN	0,4	(0,4 - 0,4)	0,5	(0,5 - 0,5)	0,42	(0,42 - 0,42)

DA= Coronaria Descendente Anterior Izquierda, Cx = Coronaria Circunfleja, CD = Coronaria Derecha, IC = intervalo de confianza, S = sensibilidad, E = especificidad, VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo, RVP = razón de verosimilitud positiva, RVN = razón de verosimilitud negativa. Estenosis arterial > 50%. n = 202.

En la Figura 10 se representa gráficamente la comparación de los resultados de sensibilidad, especificidad y valores predictivos según la arteria afectada.

Figura 10.- Valor diagnóstico de la gammagrafía. Comparación de resultados según arteria afectada



Considerando como positivo en la coronariografía un grado de estenosis >70%, se calcularon los valores diagnósticos para la P.C.G+C por territorio coronario (Tabla XXXV).

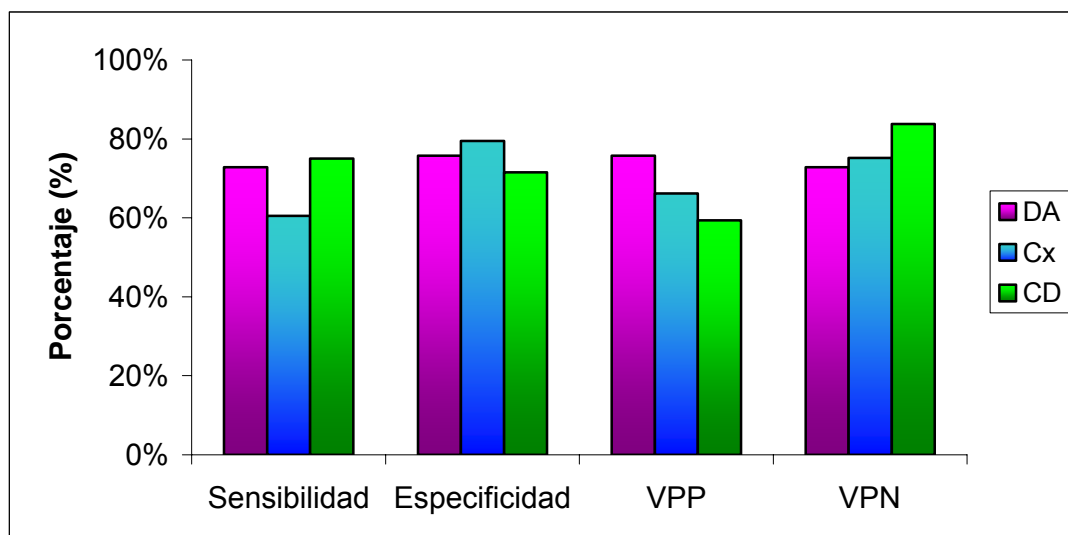
Tabla XXXV.- Valor diagnóstico de la gammagrafía de la P.C.G+C por territorio coronario con estenosis >70%

	DA		Cx		CD	
	Valor	IC (95%)	Valor	IC (95%)	Valor	IC (95%)
S (%)	72,82	(72,28 - 73,35)	60,49	(59,81 - 61,18)	75	(74,24 - 75,76)
E (%)	75,75	(75,2 - 76,31)	79,51	(79,05 - 79,96)	71,54	(71,11 - 71,97)
VPP (%)	75,76	(75,2 - 76,31)	66,22	(65,48 - 66,96)	59,34	(58,73 - 59,95)
VPN (%)	72,82	(72,28 - 73,35)	75,19	(74,76 - 75,63)	83,78	(83,29 - 84,28)
RVP	3	(3 - 3,01)	2,95	(2,95 - 2,96)	2,64	(2,63 - 2,64)
RVN	0,36	(0,36 - 0,36)	0,5	(0,5 - 0,5)	0,35	(0,35 - 0,35)

DA= Coronaria Descendente Anterior Izquierda, Cx = Coronaria Circunfleja, CD = Coronaria Derecha, IC = intervalo de confianza, S = sensibilidad, E = especificidad, VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo, RVP = razón de verosimilitud positiva, RVN = razón de verosimilitud negativa. n= 202.

En la Figura 11 se resume la comparación de los valores obtenidos en cada territorio coronario.

Figura 11.- Comparación de los valores diagnósticos por arterias con una estenosis >70% en la P.C.G+C



Posteriormente, se realizó el cálculo de los valores diagnósticos por territorio arterial, teniendo en cuenta un grado de estenosis mayor del 50%. Los resultados se expresan en la Tabla XXXVI.

Tabla XXXVI.- Valor diagnóstico de la gammagrafía en la P.C.G+C por territorio coronario con estenosis >50%

	DA		Cx		CD	
	Valor	IC (95%)	Valor	IC (95%)	Valor	IC (95%)
S (%)	70,0	(69,49 - 0,51)	60,71	(60,06 - 61,37)	69,88	(69,22 - 70,54)
E (%)	77,78	(77,17 - 78,39)	80,51	(80,04 - 80,98)	72,27	(71,8 - 72,74)
VPP (%)	79,38	(78,82 - 79,95)	68,92	(68,18 - 69,66)	63,74	(63,13 - 64,35)
VPN (%)	67,96	(67,42 - 68,5)	74,22	(73,78 - 74,66)	77,48	(76,98 - 77,98)
RVP	3,15	(3,14 - 3,16)	3,11	(3,11 - 3,12)	2,52	(2,51 - 2,52)
RVN	0,39	(0,39 - 0,39)	0,49	(0,49 - 0,49)	0,42	(0,42 - 0,42)

DA= Coronaria Descendente Anterior Izquierda, Cx = Coronaria Circunfleja, CD = Coronaria Derecha, IC = intervalo de confianza, S = sensibilidad, E = especificidad, VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo, RVP= razón de verosimilitud positiva, RVN = razón de verosimilitud negativa. n = 202.

En las Figuras 12, 13 y 14 se ha representado la comparación de los valores obtenidos por arteria coronaria cuando la estenosis era >70% o >50% dado en la coronariografía.

Figura 12.- Comparación de los valores diagnósticos de la DA según el grado de estenosis

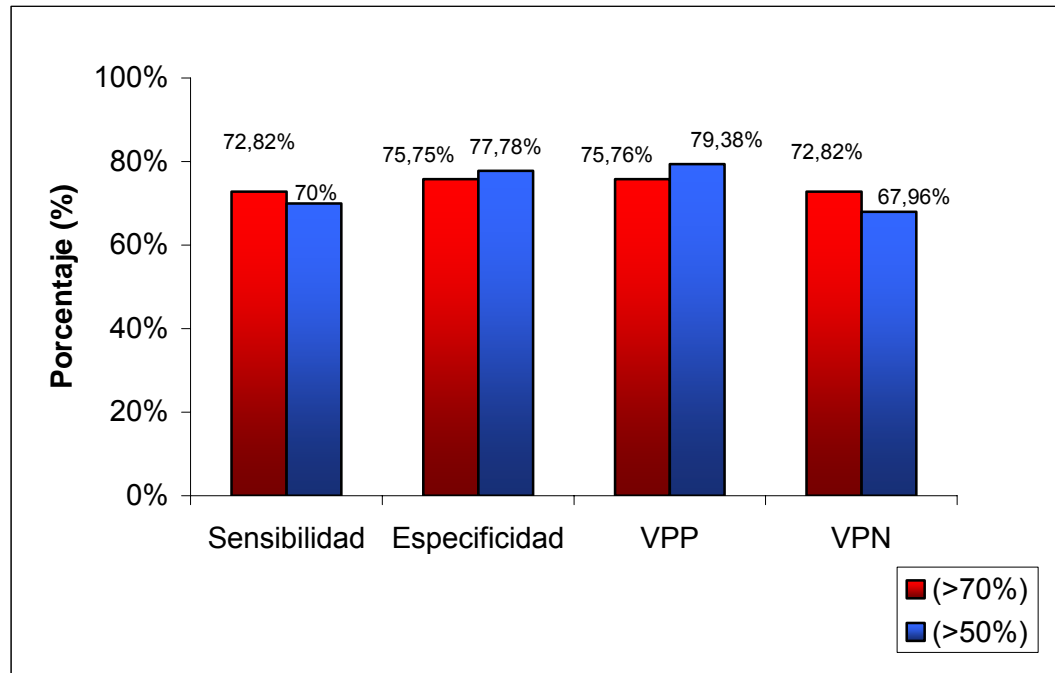


Figura 13.- Comparación de los valores diagnósticos de la Cx según el grado de estenosis

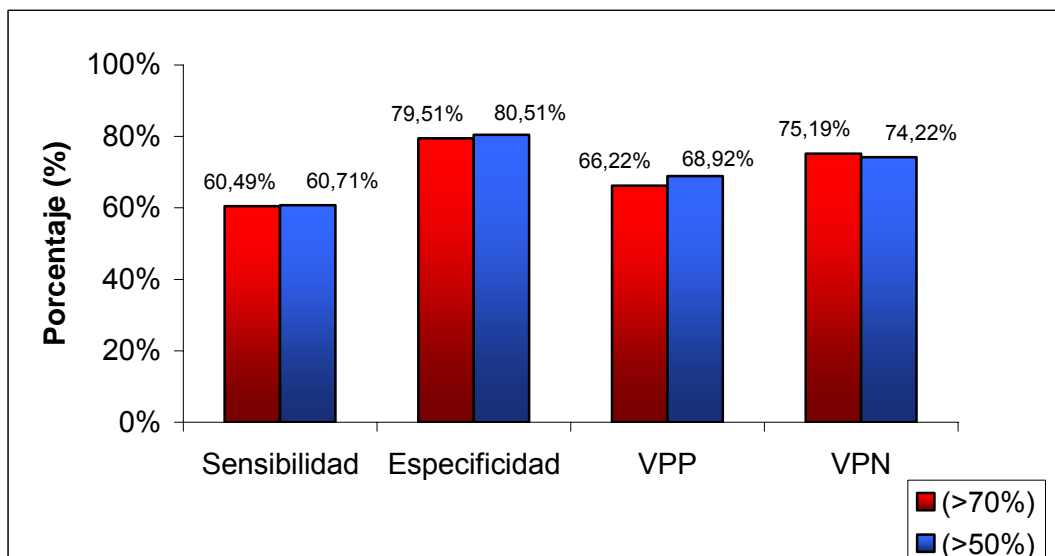
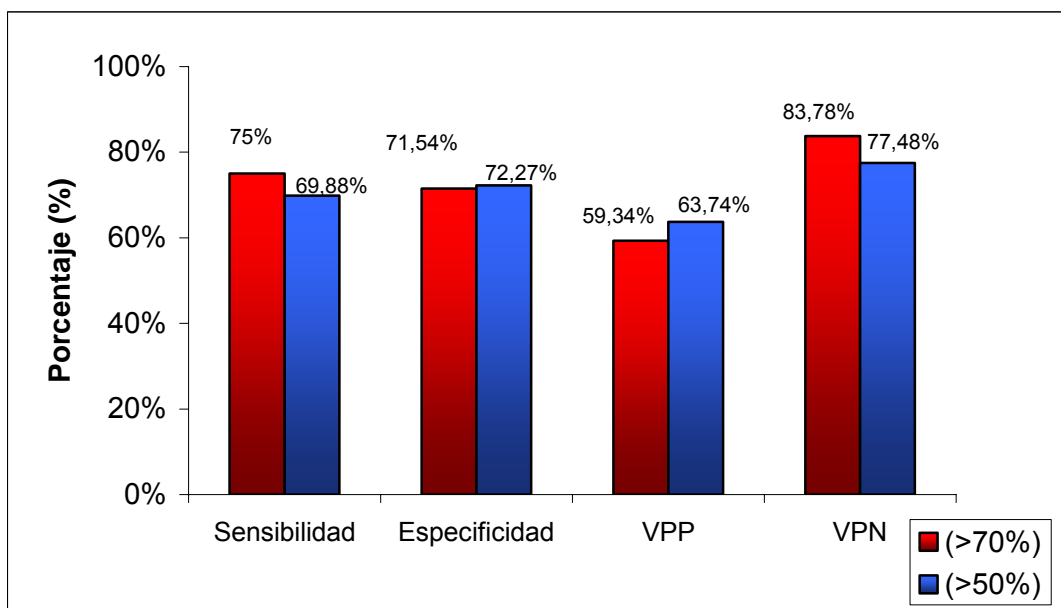


Figura 14.- Comparación de los valores diagnósticos de la CD según el grado de estenosis



4.4.2.- Resultados en la población post-revascularización

Se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud de las pacientes que no estaban previamente revascularizadas (P. Post-R), se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla XXXVII).

Tabla XXXVII.- Valor diagnóstico en la P. Post-R

	Valor	IC (95%)
Sensibilidad (%)	94,0	(93,47 - 94,53)
Especificidad (%)	82,0	(80,94 - 83,06)
VPP (%)	91,26	(90,74 - 91,78)
VPN (%)	87,23	(86,11 - 88,36)
Razón de verosimilitud +	5,22	(5,2 - 5,24)
Razón de verosimilitud –	0,07	(0,07 - 0,07)

IC = intervalo de confianza, VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo. n = 149

Se calculó la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos en función del número de vasos afectados como hicimos anteriormente (un vaso, dos vasos o multivaso) en la P. Post-R. Para ello se tomaron los valores de la gammagrafía y la coronariografía para cada paciente según la enfermedad coronaria, frente a los pacientes considerados como sanos en la coronariografía. La especificidad no varió siendo de 79,55% en todos los casos, mientras que el VPP fue del 79,07%, 77,5% y 75,68% respectivamente. Los VPN fueron del 81,4%, 94,59% y 94,59% para la EC de un vaso, dos vasos y multivaso respectivamente. En los Esquemas 5, 6 y 7 se reflejan los valores para cada tipo de enfermedad, mientras que en la Figura 15 se refleja la comparación de las sensibilidades calculadas.

Esquema 5.- Valores para la enfermedad de un vaso en la P. Post-R

Prueba diagnóstica	<i>Coronariografía</i>		
	Presente	Ausente	
Positiva	34	9	43
Negativa	8	35	43
	42	44	

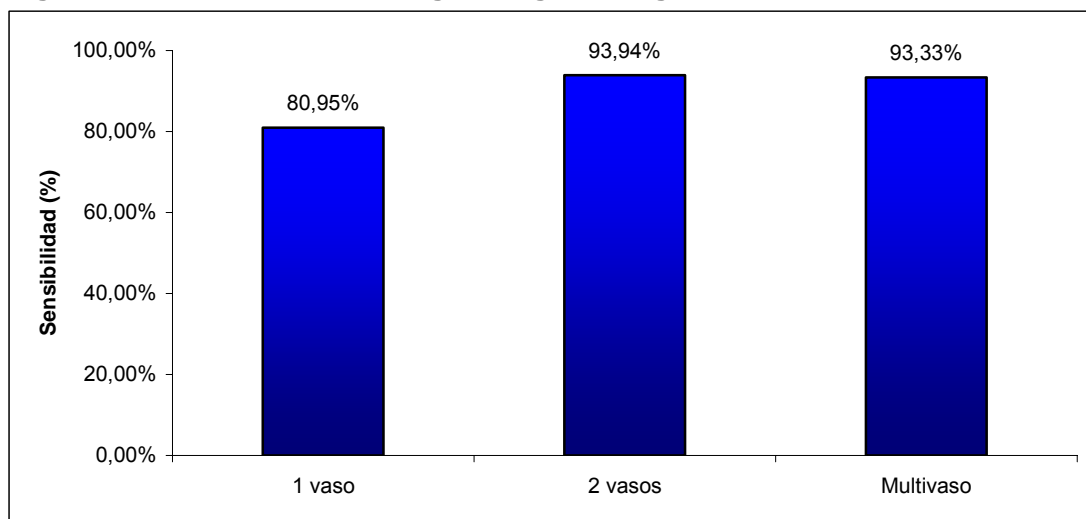
Esquema 6.- Valores para la enfermedad de dos vasos en la P. Post-R

Prueba diagnóstica	<i>Coronariografía</i>		
	Presente	Ausente	
Positiva	31	9	40
Negativa	2	35	37
	33	44	

Esquema 7.- Valores para la enfermedad multivaso en la P. Post-R

Prueba diagnóstica	<i>Coronariografía</i>		
	Presente	Ausente	
Positiva	28	9	37
Negativa	2	35	37
	30	44	

Figura 15.- Sensibilidad de la gammagrafía según el número de vasos afectados



Los valores diagnósticos obtenidos en la P. Post-R por territorio arterial coronario se presentan en la Tabla XXXVIII.

Tabla XXXVIII.- Valor diagnóstico de la gammagrafía por territorio coronario

	DA		Cx		CD	
	Valor	IC (95%)	Valor	IC (95%)	Valor	IC (95%)
S (%)	71,62	(70,88 - 72,36)	69,09	(68,11 - 70,07)	87,23	(86,11 - 88,36)
E (%)	76,0	(75,27 - 76,73)	76,84	(76,26 - 77,42)	74,51	(73,97 - 75,05)
VPP (%)	74,65	(73,88 - 75,41)	63,33	(62,43 - 64,24)	61,19	(60,38 - 62,01)
VPN (%)	73,08	(72,38 - 73,78)	81,11	(80,51 - 81,72)	92,68	(92,04 - 93,33)
RVP	2,98	(2,98 - 2,99)	2,98	(2,98 - 2,99)	3,42	(3,42 - 3,43)
RVN	0,37	(0,37 - 0,37)	0,4	(0,4 - 0,4)	0,17	(0,17 - 0,17)

DA = Coronaria Descendente Anterior Izquierda, Cx = Coronaria Circunfleja, CD = Coronaria Derecha, IC = intervalo de confianza, S = sensibilidad, E = especificidad, VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo, RVP = razón de verosimilitud positiva, RVN = razón de verosimilitud negativa. n = 149.

4.4.3.- Resultados en la población Pre-revascularización

Posteriormente se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud en aquella población a la que se le realizó un control gammagráfico del proceso de revascularización que se había realizado previamente (P. Pre-R), obteniendo los resultados que se presentan en la Tabla XXXIX.

Tabla XXXIX.- Valor diagnóstico en la P. Pre-R

	Valor	IC (95%)
Sensibilidad (%)	64,29	(63,32 - 65,25)
Especificidad (%)	75,00	(62,24 - 87,76)
VPP (%)	97,30	(95,91 - 98,68)
VPN (%)	13,04	(10,79 - 15,3)
Razón de Verosimilitud +	2,57	(2,54 - 2,6)
Razón de Verosimilitud –	0,48	(0,47 - 0,48)

IC = intervalo de confianza, VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo. n = 53

Los valores diagnósticos obtenidos en la P. Pre-R por territorio arterial coronario se presenta en la Tabla XL.

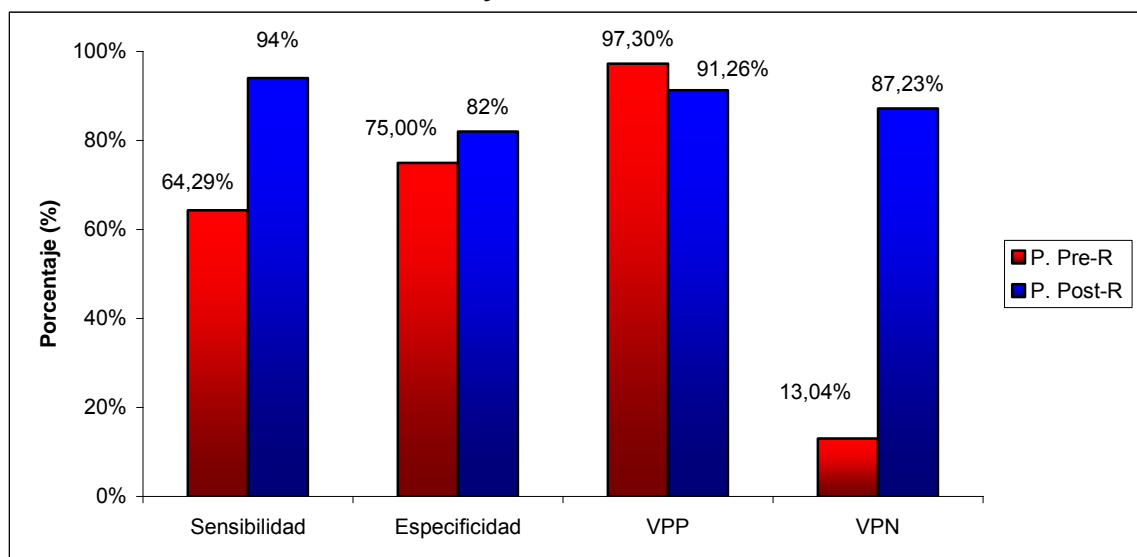
Tabla XL.- Valor diagnóstico de la gammagrafía por territorio arterial coronario

	DA		Cx		CD	
	Valor	IC (95%)	Valor	IC (95%)	Valor	IC (95%)
S (%)	68,75	(67,09 - 70,41)	37,93	(36,10 - 39,76)	46,43	(44,53 - 48,33)
E (%)	75,00	(72,81 - 77,19)	88,89	(86,97 - 90,81)	60,71	(58,82 - 62,61)
VPP (%)	78,57	(76,69 - 80,45)	78,57	(74,87 - 82,27)	54,17	(51,96 - 56,37)
VPN (%)	64,29	(62,39 - 66,18)	57,14	(55,86 - 58,42)	53,13	(51,46 - 54,79)
RVP	2,75	(2,74 - 2,76)	3,41	(3,39 - 3,44)	1,18	(1,18 - 1,19)
RVN	0,42	(0,42 - 0,42)	0,7	(0,7 - 0,7)	0,88	(0,88 - 0,88)

DA = Coronaria Descendente Anterior Izquierda, Cx = Coronaria Circunfleja, CD = Coronaria Derecha, IC = intervalo de confianza, S = sensibilidad, E = especificidad, VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo, RVP = razón de verosimilitud positiva, RVN = razón de verosimilitud negativa. n = 53.

En la Figura 16 se muestra una comparación entre los valores diagnósticos de la P. Pre-R y la P. Post-R.

Figura 16.- Comparación entre los valores diagnósticos de las poblaciones Pre-R y P. Post-R.



A continuación se muestran una serie de figuras (17, 18 y 19) comparando los valores diagnósticos de las poblaciones Pre-R y Post-R por territorio arterial coronario.

Figura 17.- Comparación entre los valores diagnósticos de las poblaciones Pre-R y Post-R. Arteria DA

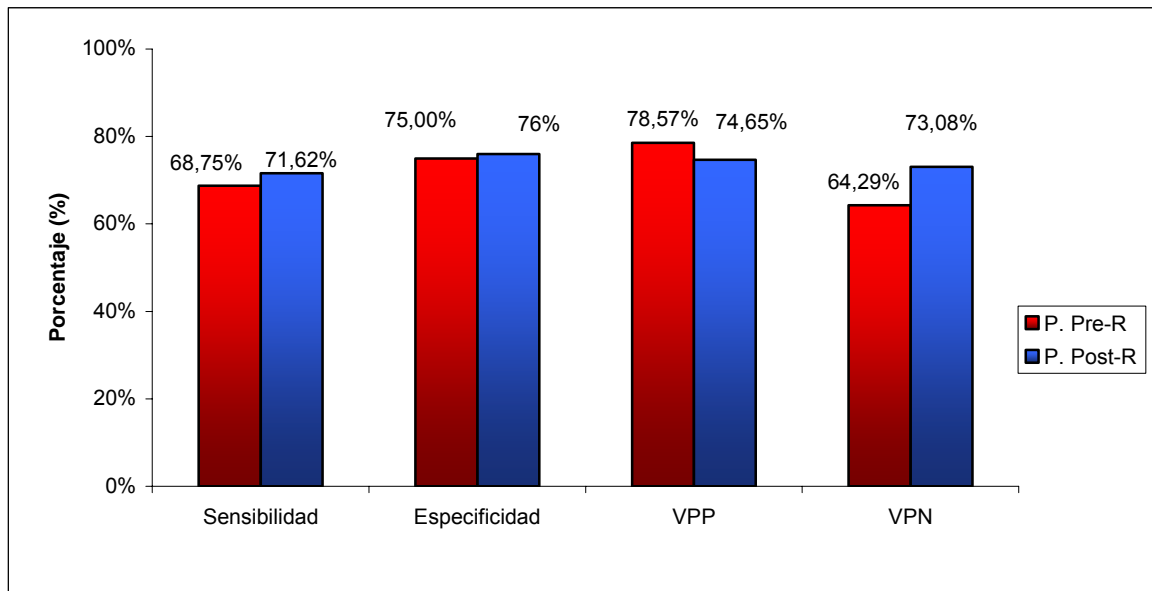


Figura 18.- Comparación entre los valores diagnósticos de las poblaciones Pre-R y Post-R. Arteria Cx

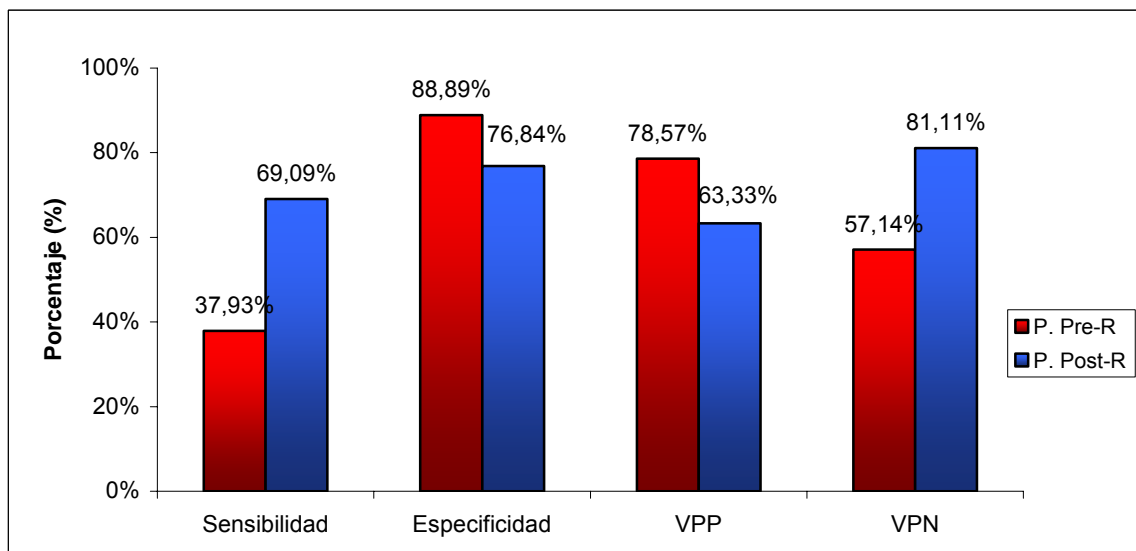
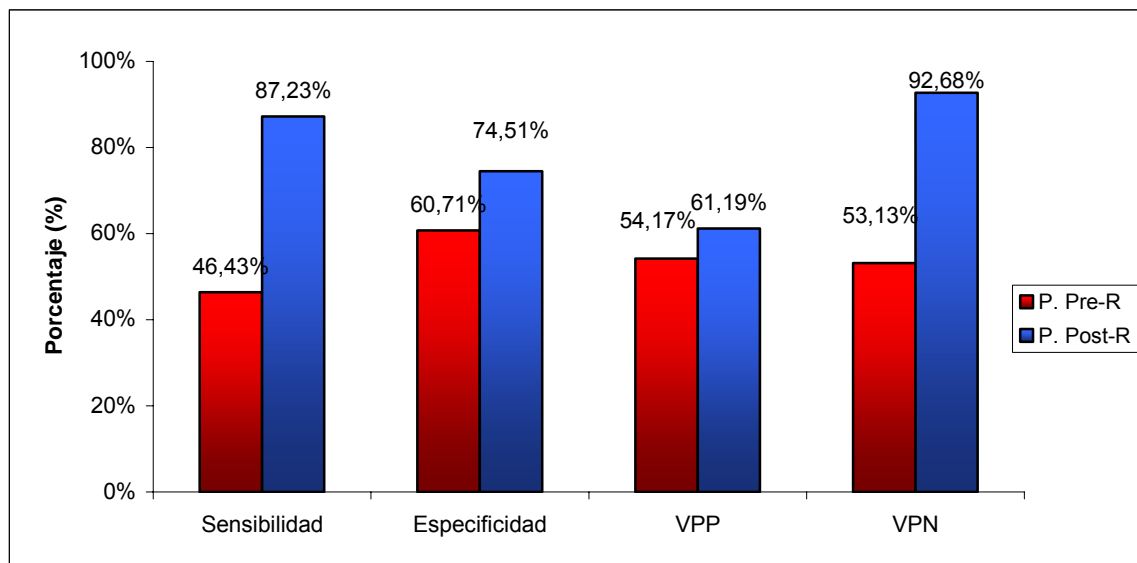


Figura 19.- Comparación entre los valores diagnósticos de las poblaciones Pre-R y Post-R. Arteria CD



V.- DISCUSIÓN

5.1.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Como ya se ha comentado, las mujeres son enviadas con menos frecuencia a procedimientos no invasivos a pesar de la existencia de múltiples variables clínicas o pruebas no agresivas¹⁷⁴. En las mujeres con EC, el incremento de la mortalidad se ha observado en repetidas ocasiones después del IAM, donde el 38% de las mujeres comparado con 25% de los hombres morirán dentro de 1 año después de la hospitalización¹⁷⁴. Estos datos traducen los peores pronósticos para la mujer con EC comparado con los hombres. Además, el diagnóstico temprano de la EC es crucial si las mujeres tienen mejores resultados¹⁷⁴.

En nuestro estudio hemos analizado con carácter retrospectivo una población de corte transversal, de mujeres con sospecha de cardiopatía isquémica que han sido remitidas al Servicio de Medicina Nuclear para la realización de una prueba de perfusión miocárdica estimulación/reposo con ^{99m}Tc-TF y dipiridamol como vasodilatador, ingresadas en el Servicio de Cardiología.

Es importante señalar que no hemos encontrado en la literatura consultada referencia alguna a estudios de características similares que se hayan desarrollado usando ^{99m}Tc-TF como radiofármaco y dipiridamol, en poblaciones femeninas.

Para realizar este trabajo hemos recogido datos sobre una población exclusivamente femenina, no eran pacientes consecutivas sino elegidas de forma aleatoria, y se trata de una población caracterizada por una alta sospecha de patología cardíaca, lo que podría conllevar a un sesgo en nuestro estudio. Pero pensamos que a pesar de los inconvenientes de este tipo de diseño la validez de los resultados no es cuestionable.

Todas las pacientes refirieron en su origen una sintomatología característica de EC. El síntoma más frecuente presente en casi todos los

casos fue el de dolor precordial, disnea, palpitaciones, mareos y por último síncope. En un estudio sobre angina estable crónica, Abrams⁹⁴ indica que, como síntoma aislado, el dolor torácico es más común en el sexo femenino que en el masculino; además las mujeres con isquemia, con más frecuencia refieren una localización del dolor inframamario y palpitaciones. Las presentaciones atípicas, como la disnea, son más frecuentes en pacientes con DM que en no diabéticos.

Briegger y col.⁹⁹ en su estudio sobre más de 20.000 mujeres con síndrome coronario agudo, demostraron que aquellas en las cuales la manifestación de su sintomatología no incluía dolor torácico, (8.4%) eran infradiagnosticadas en fases iniciales y por ello infratratadas, constituyendo un grupo de especial riesgo con una tasa mayor de complicaciones graves (insuficiencia cardíaca y renal, shock cardiogénico y arritmias) y de muerte. En nuestro estudio, todas las pacientes fueron derivadas a la realización de la prueba gammagráfica por una sintomatología ya presente, y por tanto, seguidas en su diagnóstico y tratamiento. El 41,4% de las mujeres tenían antecedentes de CI, mientras que el 32% eran pacientes consideradas como sanas al no tener ningún antecedente previo de patología cardiovascular. Hemos recogido la presencia de antecedentes de IAM o angor en un 14,3% y 35,6% respectivamente, con lo que observamos que casi la mitad de la población estaba diagnosticada de CI.

Según indica la *American Heart Association (AHA)*¹¹⁷ sobre el papel de las pruebas no invasivas para la evaluación clínica de la mujer con sospecha de CI, los factores de riesgo en ésta población y la historia de dolor torácico juegan un importante papel en determinar la probabilidad de EC. En mujeres sintomáticas, la técnica de perfusión miocárdica está recomendada para aquellas con riesgo intermedio de tener EC¹¹⁷.

Al valorar los factores de riesgo asociados a las pacientes de nuestro estudio, observamos que casi la mitad (43,1%) tenían DM, y que ésta era de tipo II en todas ellas, de las cuales el 48% tenían un tratamiento farmacológico

con hipoglucemiantes, y el 34,3% de la población tenía un tratamiento con insulina. La dislipemia fue otro factor que también se encontró en una proporción considerable de pacientes (44,1%). Recientemente, Berman y col.¹⁵⁴ han demostrado que la mujer diabética con algún grado de anomalía en las imágenes de perfusión miocárdica tiene un mayor riesgo de muerte por enfermedad cardíaca que los hombres y mujeres no diabéticos.

La mayoría de la población refería en su historia clínica factores de riesgo como la menopausia, el sedentarismo e HTA, con el 93%, 97,8% y el 70,3% respectivamente. Estos resultados deben analizarse teniendo en cuenta que son pacientes con edad avanzada (donde es más frecuente la CI) y por tanto se unen en ellas un número mayor de factores de riesgo cardiovascular.

La menopausia, está asociada con cambios en los factores de riesgo coronario que contribuyen a explicar el incremento del riesgo de aparición de la EC¹⁹⁶. De igual forma que en el hombre, en la mujer se ha demostrado una fuerte asociación entre HTA y EC¹⁹⁶.

La presión sistólica media de la población de estudio fue de $142,68 \pm 30,20$ mm de Hg, y la presión diastólica de $76,5 \pm 15,46$ mm de Hg. Los datos del Estudio Framingham⁷³ revelaron que, con una presión sistólica superior a 180 mm de Hg, la incidencia de EC en mujeres mayores de 65 años era superior al 30%, mientras que en los hombres de esta misma edad era del 50%. En nuestra población, la presión fue determinada durante el ingreso o en la consulta ambulatoria, la edad media de la población es similar a la edad del estudio Framingham, y las mujeres de la muestra tienen sospecha de CI.

La obesidad era otro factor que afectaba al 43% de las mujeres estudiadas. En la literatura está descrito¹⁹⁷ que en pacientes obesos, la gammagrafía de perfusión miocárdica es una prueba que da una importante información pronóstica independiente sobre futuros eventos cardíacos así como la mortalidad. Los pacientes con perfusión normal tienen un riesgo más

bajo de muerte y de procesos cardíacos que los pacientes con perfusión anormal.

Las mujeres con riesgo de mortalidad relativos asociados a un aumento de cantidades de tabaco fumado es igual que el de los hombres¹⁹⁸, aunque en relación con la enfermedad respiratoria y vascular, supera a los hombres. En nuestra Población Total encontramos que el 20,1% tenía como antecedente tabaquismo, y de ellas, el 27,9% eran exfumadoras.

Entre los parámetros analíticos obtenidos destaca unos valores de glucosa elevados ($127,11 \pm 52,40$ mg/dl), principalmente motivado por la alta incidencia de pacientes diabéticas en la población.

Algunos estudios observacionales prospectivos^{199,200} han demostrado una asociación positiva entre los niveles de colesterol total y la EC tanto en mujeres como en hombres. Sin embargo, los triglicéridos son un factor predictivo independiente de la EC en mujeres de mayor edad.

Entre las distintas pruebas diagnósticas llevadas a cabo previas al estudio de perfusión miocárdica, destaca el hecho de que el 74,8% de la muestra tuvieron un ECG basal patológico. Entre las alteraciones obtenidas en el ECG destaca que el 12,9% de las mujeres tuvieran BRI, y que el 68,9% fueran alteraciones de la onda T. Soares y col.¹⁶⁸ que indican que la gammagrafía de perfusión miocárdica es útil para evaluar el grado de isquemia y el pronóstico en pacientes con BRI y sospecha de enfermedad coronaria.

Según indica la *American Society of Nuclear Cardiology Task Force* en mujeres con EC¹¹⁰, debería considerarse combinar una prueba de esfuerzo con la imagen de perfusión miocárdica en la mujer con un ECG basal normal y una probabilidad pre-test intermedia o alta de EC, porque ésta da una exactitud diagnóstica añadida y un buen valor pronóstico en la población femenina.

En nuestra población, el 12,59% de las mujeres fueron sometidas a una ergometría. En la literatura consultada, diversos estudios^{201,202} refieren la falta

de especificidad de los exámenes ergométricos en mujeres, relacionados fundamentalmente con factores como, la influencia hormonal y la realización de ejercicio físico por las pacientes²⁰¹. Además parece existir una mayor incidencia de resultados falsos positivos, y los síntomas anginosos son menos específicos en la mujer que en el hombre^{174,202}. En particular, las mujeres tienen una capacidad funcional más baja que hombres, haciendo las pruebas en tapiz con mayor dificultad²⁰¹. El valor diagnóstico de la ergometría en mujeres con dolor torácico ante la sospecha de isquemia miocárdica es limitada, quedando a menudo inconclusa. De hecho en nuestro estudio hemos observado que en el 19,23% de las pacientes la prueba fue calificada de dudosa/incompleta, y en el 51,92% de los casos el test fue negativo.

Las guías de la *American College of Cardiology/American Heart Association*⁹⁷ recomiendan la ergometría, como prueba de elección, solo para mujeres con ECG basal normal y para aquellas capaces de realizar un esfuerzo máximo. Según la *American Society of Nuclear Cardiology Task Force* en mujeres con EC¹¹⁰, la ergometría debería continuar hasta que se consigue la capacidad máxima limitada por síntomas. Las mujeres incapaces de realizar un mínimo de 5 METs de ejercicio deberían ser consideradas como candidatas para la realización de una prueba de perfusión miocárdica de esfuerzo farmacológico. En nuestra Población Total, el tiempo medio de la prueba que realizaron las mujeres fue de $4,95 \pm 2,33$ minutos, con un nivel de esfuerzo medio de $6,57 \pm 2,3$ METs.

En las mujeres, como se evidencia por múltiples publicaciones^{110,203,204}, se observa una baja utilidad diagnóstica de la ECG de esfuerzo, con una sensibilidad y especificidad media de 61% y 69% respectivamente. Para la *American Heart Association*¹¹⁷, la sensibilidad de la ergometría en mujeres es del 61% y la especificidad del 70%. Adicionalmente la menor prevalencia de enfermedad coronaria en la población femenina hace que el ECG de esfuerzo tenga un valor predictivo positivo más bajo en comparación con la población masculina⁹⁶.

La mayor edad que presentan las mujeres con sospecha de EC produce un mayor impedimento funcional, resultando una menor capacidad de ejercicio y una incapacidad de lograr el máximo esfuerzo¹⁷⁴. Los cambios en la onda ST-T en mujeres hipertensas, bajo voltaje electrocardiográfico, y factores hormonales también se han demostrado que afectan a la exactitud de la prueba^{80,97,175,205-207}.

La teoría bayesiana sugiere que la baja prevalencia de EC en mujeres puede ser una explicación²⁰⁴. Otros mecanismos, como el efecto similar a la digoxina de los estrógenos, la respuesta inapropiada de las catecolaminas al ejercicio en mujeres, una alta incidencia de prolapso de la válvula mitral y una diferencia de la anatomía de la pared torácica en mujeres han sido también propuestas como explicaciones para las diferencias en su utilidad²⁰⁴. Adicionalmente los pacientes obesos a menudo tienen una tolerancia al ejercicio reducida y son candidatos para la realización de la prueba de esfuerzo mediante estrés farmacológico conjuntamente con una técnica de imagen como la gammagrafía¹⁹⁷. En nuestro estudio el 43% de las pacientes eran obesas, mientras que un 33,8% tenían sobrepeso.

En general, la gammagrafía de perfusión miocárdica esfuerzo/reposo ha demostrado tener una mayor exactitud que el ECG de esfuerzo para el diagnóstico de la EC^{27,156}. El estrés provocado con vasodilatadores parece ser más uniforme en su vasodilatación que la ergometría y más apropiado para pacientes con capacidad de ejercicio limitada¹¹¹. Nuestros resultados apoyan el hecho de que la ergometría es más limitada a la hora de diagnosticar la EC en mujeres con sospecha de CI que la gammagrafía de perfusión utilizando dipiridamol como agente estresante.

Aunque la gammagrafía de perfusión miocárdica ha demostrado que se pueden observar anomalías de captación en pacientes hipertensos sin EC significativa²⁰⁸, tales anomalías pueden, no necesariamente, representar un diagnóstico falso positivo de isquemia miocárdica, pudiendo representar la secuela de una enfermedad microvascular, una reserva vasodilatadora

reducida y un aumento de la demanda de oxígeno miocárdico. En nuestra serie la presencia de HTA no ha provocado un mayor número de defectos de captación, tanto respecto a pacientes hipertensos, como fundamentalmente, en los casos de HTA con coronariografía normal.

Para Elhendy²⁰⁸, la imagen de SPECT de esfuerzo tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EC en pacientes hipertensos y normotensos con una mayor sensibilidad y especificidad que la ECG de esfuerzo para los pacientes independientemente de padecer HTA. En los pacientes hipertensos, la presencia de hipertrofia ventricular izquierda no afecta a la sensibilidad o especificidad del diagnóstico de EC.

Como ya se ha indicado, todas las pacientes fueron sometidas a una gammagrafía de perfusión miocárdica esfuerzo/reposo, siendo patológicas el 50,1%, destacando que en el 41,7% aparecía como tipo de defecto una isquemia miocárdica, y en un 21,7% necrosis. El número medio de segmentos afectados en la prueba de perfusión miocárdica de esfuerzo y reposo fue de $5,17 \pm 2,57$ y de $2,38 \pm 2,51$ respectivamente. En general, las pacientes con gammagrafía de perfusión normal no son referidos casi nunca a estudios posteriores, mientras que aquellos en los cuales se demuestra una isquemia miocárdica severa son a menudo derivados a la realización de pruebas diagnósticas más agresivas como la angiografía²⁰⁹, frecuentemente seguido de un proceso de revascularización. Así pues, la gammagrafía de perfusión es una técnica sensible y específica en la detección de la EC, identificando a los pacientes con enfermedad extensa y clasificando pacientes dentro de grupos de bajo, medio y alto riesgo¹⁰³.

Han sido importantes las publicaciones de las guías de intervencionismo coronario percutáneo de la *Sociedad Europea de Cardiología*²¹⁰, y las aportaciones dadas por el estudio DESCARTES²¹¹ al conocimiento de la epidemiología, así como de las características clínicas, pronóstico y la forma de tratamiento del SCASEST en nuestro medio. El hecho de que la muestra de hospitales relacionados en dicho estudio fuera aleatoria y abarcara, desde

centros terciarios hasta comarcales, que los pacientes fueran consecutivos y que se evaluara la exhaustividad, permite que este estudio tenga una gran validez, de forma que sus resultados representan de una manera muy fiable nuestra realidad asistencial^{211,212}.

Como ya se ha indicado nuestro estudio recoge datos sobre una población exclusivamente femenina, elegidos de forma aleatoria, y con una alta sospecha de patología cardíaca. Aún así, mientras que en el estudio DESCARTES el 76% de los pacientes tenía alteraciones electrocardiográficas, en nuestro estudio el 74,8% de ellas presentaban alteraciones en el ECG basal, presentando el 3,6% ausencia de ritmo sinusal, el 12,9% BRI, el 68,9% alteraciones de la onda T y el 12,3% ondas Q patológicas.

En dicho estudio, el diagnóstico final fue de angina inestable en el 54% de los pacientes, de IAM en el 28% y dolor torácico no coronario o no filiado en el 18%²¹¹. Mientras que en nuestra población, el diagnóstico definitivo fue, de un 37,3% de pacientes con angina típica, de 31,2% de dolor torácico atípico, y un 14,8% de IAM.

Está claro que nuestros datos, al tratarse de pacientes remitidas con sospecha de CI, existe un alto porcentaje de VP, por lo que estos valores porcentuales pueden encontrarse aumentados. Además el alto número de estudios gammagráficos patológicos puede ser debido a que un gran porcentaje de ellos son ingresados y al considerar un mayor número de pacientes con coronariografía, existe un sesgo de selección cuando se descarta el alto porcentaje de pacientes con gammagrafía normal que no fueron remitidas al estudio angiográfico.

Los pacientes con angina inestable son otro subgrupo para los cuales la gestión tradicional ha incluido generalmente una aproximación invasora debido al riesgo de infarto de miocardio¹⁵⁶. Sin embargo, muchos pacientes que presentan angina inestable se estabilizan mediante un tratamiento médico¹⁵⁶. En este grupo de pacientes, es razonable la cuestión de si es necesario una

cateterización y revascularización o si continúan con el tratamiento médico (heparina, aspirina, beta-bloqueantes, y nifedipina) con un riesgo de estratificación no invasivo como alternativa razonable.

5.2.- ANGIOGRAFÍA CORONARIA

Según Brown¹⁵⁶, la angiografía coronaria no añade ningún valor pronóstico significativo a la combinación de los datos clínicos, del ECG de esfuerzo, y de las imágenes gammagráficas. Los datos de imágenes con ²⁰¹Tl aumentan significativamente la capacidad de predecir eventos cardíacos comparados con el ECG de esfuerzo y los datos clínicos aisladamente¹⁵⁶. Además, como ya se ha indicado los datos angiográficos no añaden ningún valor pronóstico significativo, como se ha observado en estudios previos como los de Iskandrian y cols²¹³, donde analizando todas las variables de los pacientes (incluidas las clínicas, ECG de esfuerzo, imagen de perfusión cardíaca y los datos del cateterismo cardíaco), la imagen de perfusión miocárdica tuvo el mayor valor predictivo. Más importante fue, que cuando las variables eran evaluadas de forma jerárquica, se encontró que los exámenes de esfuerzo no añadieron un valor predictivo significativo a las variables clínicas, pero la adición de los datos de las imágenes de perfusión miocárdica mejoraban el valor pronóstico más de cuatro veces. Además, el aumento del valor pronóstico fue mayor con los datos de las imágenes de perfusión miocárdica que con los datos del cateterismo cardíaco.

En el estudio DESCARTES, se indica que existe una baja tasa de coronariografías (41%) y de revascularización (solo en el 20% se realizó una angioplastia coronaria) en la población. Nosotros hemos encontrado en nuestra población, que la tasa de coronariografías era de un 49,9% de las mujeres, y el 74,3% de ellas fueron sometidas a un proceso de revascularización posterior a la prueba de perfusión miocárdica.

A partir de la Población Total hemos considerado dos subpoblaciones de estudio, por una parte aquellas pacientes a las que se les realizó únicamente la gammagrafía de perfusión miocárdica (P. C. G.), y por otra parte, aquellas mujeres que son remitidas a la realización de una angiografía, antes o después de la prueba de perfusión miocárdica (P.C.G+C), con una edad media de 65,5 \pm 7,52 años.

Observando tanto la sintomatología como el número de síntomas que referían en el momento de su llegada al Servicio de Urgencias o a la consulta ambulatoria, no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones, aunque la proporción de pacientes con cualquier sintomatología (excepto mareos) era superior entre las pacientes sometidas a coronariografía.

Según la angiografía, se diagnosticó de enfermedad coronaria de un vaso al 43,58% de las pacientes, de dos vasos al 30,12% y multivaso al 26,28% de las mismas. En el caso de la EC multivaso algunas veces hace el diagnóstico obtenido a través de la imagen de perfusión miocárdica de esfuerzo sea difícil²¹⁴. Estudios previos^{215,216} han sugerido que la hipoperfusión subendocárdica o la dilatación ventricular izquierda como resultado de una isquemia, puede provocar una dilatación ventricular izquierda transitoria en las imágenes de perfusión miocárdica en esfuerzo. No obstante los valores de sensibilidad obtenidos en nuestro estudio, indican una alta sensibilidad de la gammagrafía de perfusión miocárdica en el diagnóstico de la EC multivaso (92,86%).

Se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar las proporciones de las gammagrafías entre ambos grupos ($p < 0,001$), siendo normal en un 68,7% de las mujeres no sometidas a coronariografía, y patológico en el 69,8% de las sometidas a coronariografía. Este resultado nos parece lógico, ya que en la mayoría de los casos con resultados patológicos, el procedimiento gammagráfico sirvió para seleccionar a las pacientes que iban a ser remitidas a una angiografía coronaria. Además, existen diferencias entre el

tipo de defecto observado gammagráficamente, siendo superior el porcentaje de pacientes con isquemia y mixto en la P.C.G+C ($p<0,01$), y con necrosis y paradójico en la P.C.G ($p<0,01$).

5.3.- CONTROL DE PACIENTES REVASCULARIZADOS

Dentro del grupo de pacientes con coronariografía hemos comparado las dos subpoblaciones según hubiesen sido o no sometidas a un proceso de revascularización.

No se observan diferencias respecto a la sintomatología que motiva el ingreso o la Consulta del Servicio de Cardiología, entre ambas subpoblaciones. Respecto a los factores de riesgo asociados a las pacientes con y sin revascularización previa, tampoco hemos observado diferencias significativas, excepto en el caso de “antecedentes de IAM”, donde se observó que un mayor porcentaje de pacientes de la P. Pre-R (30,20%; $p<0,01$) habían sufrido un IAM.

Hay que destacar la mayor proporción de pacientes con DM en el P. Pre-R (56,60% vs 44,30%). Es conocido que el diagnóstico en pacientes diabéticos con EC está generalmente caracterizado por una aterosclerosis más extensa y mayores relaciones entre la disfunción ventricular izquierda y sucesos cardíacos⁶⁸, por lo que nuestro hallazgo es justificable en esta base. El alto porcentaje de síntomas atípicos hace que el diagnóstico de cardiopatía sea más tardío.

La mayoría de las pacientes (94% de la P. Post-R y el 94,30% de la P. Pre-R) llevaban un tratamiento farmacológico cardiovascular a la hora de la realización de la prueba de perfusión miocárdica, con un mayor porcentaje de fármacos bloqueantes de los canales del calcio y beta bloqueantes entre las pacientes de la P. Pre-R (45,30% y 58,50% respectivamente).

No se apreciaron diferencias en el ECG basal, aunque si se observó un mayor número de alteraciones en la onda T (87,8% vs 72%) y ondas Q patológicas (26,5% vs 11,2%) en el grupo con revascularización previa.

El estudio de perfusión miocárdica fue patológico en el 69,8% de los casos, no observando diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con revascularización previa o posterior (71,7% vs 68,5%). Al igual que antes, comparando los tipos de defectos observados en la gammagrafía, no se observan diferencias significativas entre ambas poblaciones. El mayor porcentaje encontrado en el segundo grupo es evidente al contar con una historia clínica de CI conocida.

Elhendy y col.¹⁵² en un estudio en una población mixta de pacientes con revascularización previa demostraron el valor pronóstico de la imagen de perfusión miocárdica de esfuerzo con ^{99m}Tc-TF.

El diagnóstico obtenido por las pacientes en ambas poblaciones solo es significativo en el caso del dolor torácico atípico, dado que esta dolencia en el grupo de mujeres que habían sufrido un proceso de revascularización previa no suele tener lugar, pues son derivadas a un cateterismo antes del estudio gammagráfico aquellas pacientes que se sospecha de un proceso necrótico o isquémico.

5.4.- VALOR DIAGNÓSTICO DE LA GAMMAGRAFÍA

No hemos encontrado en la literatura consultada ningún estudio donde se valore la gammagrafía de perfusión miocárdica esfuerzo/reposo con ^{99m}Tc-TF como radiofármaco y dipiridamol como vasodilatador en muestras poblacionales de mujeres con sospecha de EC.

Las Guías recientes de la *American Collage of Cardiology/American Heart Association/American Society for Nuclear Cardiology*¹⁴¹ indican para el

uso clínico de la imagen gammagráfica una sensibilidad media de 87% y una especificidad media del 73% para los estudios mediante la prueba de esfuerzo en tapiz, mientras que para la prueba de esfuerzo usando vasodilatadores, los valores de sensibilidad media son del 89% y una especificidad media del 75%. Nuestros valores son muy similares a los indicados en las guías internacionales, considerando por tanto, de gran valor diagnóstico a la prueba de perfusión miocárdica en mujeres con sospecha de CI.

Según la *American Society of Nuclear Cardiology Task Force* en mujeres con EC¹¹⁰, el estudio de perfusión miocárdica de esfuerzo/reposo utilizando la técnica de doble isótopo y realizando el estrés farmacológicamente, presenta una sensibilidad del 93%, con una especificidad del 78%, indicando una alta exactitud diagnóstica comparado con el ECG de esfuerzo en el diagnóstico de la EC en la mujer, y es una prueba recomendada para el diagnóstico de la EC en la población femenina con una probabilidad pre-test de intermedia a alta de EC, ya que no son capaces de conseguir un esfuerzo máximo en la prueba de esfuerzo sobre tapiz.

En nuestra serie y considerando una estenosis >50% hallada en la angiografía, la sensibilidad y especificidad del estudio gammagráfico son altas, con un **87,16%** y **81,48%** respectivamente, lo que indica que la prueba de perfusión miocárdica esfuerzo/reposo con ^{99m}Tc-TF y dipiridamol, utilizando el protocolo de un día, en mujeres con sospecha de cardiopatía isquémica tiene una alta exactitud para el diagnóstico de la enfermedad. El alto VPP (**92,81%**) corrobora tal efecto, considerando que las mujeres con un estudio positivo tienen una alta probabilidad de tener la enfermedad, aunque el VPN de la prueba en éste grupo no sea muy alto (**69,84%**). Estos datos podrían estar influidos por la presencia de pacientes que tenían una EC previamente diagnosticada (41,6%), evaluada y tratada angiográficamente, que fueron remitidas para el estudio gammagráfico para realizar un control rutinario de la revascularización previa a la que habían sido sometidas.

Estudios similares, como el de Mieres y col.¹⁷⁴, indican que la exactitud diagnóstica de la gammagrafía de perfusión miocárdica en la mujer se muestra afectada por factores específicos del género, incluyendo la atenuación de la mama, el pequeño tamaño de la cámara ventricular izquierda, y la alta prevalencia de la enfermedad arterial de un solo vaso. En este último caso, y como hemos indicado anteriormente, nosotros nos hemos encontrado con un porcentaje de pacientes con enfermedad coronaria de un solo vaso del 33,70%, con respecto a las de dos vasos o multivazo que fueron del 23,80% y del 20,30% respectivamente, corroborando lo indicado por estos autores.

Amanullah y col.¹⁷⁷, en un estudio realizado a 130 mujeres con enfermedad arterial coronaria, examinaron la capacidad de la prueba de perfusión miocárdica para identificar el riesgo de enfermedad en la mujer con EC severa, utilizando dos radiofármacos, por una parte ²⁰¹Tl para la realización del estudio de reposo, y a continuación ^{99m}Tc-sestamibi y adenosina como vasodilatador para el estudio de esfuerzo. Indicaron que la sensibilidad de la prueba era del 91% y su especificidad del 70% para la identificación de la enfermedad. En nuestro estudio con 202 pacientes, usando solo un radiofármaco, la ^{99m}Tc-TF, hemos obtenido una sensibilidad parecida y una especificidad mucho mejor. Esto puede estar relacionado con la alta energía del ^{99m}Tc con respecto a la del ²⁰¹Tl, que incrementa la calidad de la imagen gammagráfica.

En otro estudio realizado por estos autores²⁰² en mujeres para evaluar la eficacia diagnóstica del SPECT de esfuerzo con adenosina usando como radiofármaco ^{99m}Tc-sestamibi, indicaron que la prueba es muy exacta para la detección de EC en mujeres sin tener en cuenta los síntomas presentes o la probabilidad pretest de la EC. La sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo del SPECT con sestamibi y adenosina como agente vasodilatador, para detectar la EC (con un diámetro de estenosis $\geq 50\%$) fueron del 93%, 78% y 88% respectivamente. Un subanálisis realizado dentro de este mismo estudio, en el subgrupo de pacientes sin IAM, demostró igualmente una alta sensibilidad (91%), especificidad (78%) y valor predictivo positivo (86%).

Comparando los resultados con nuestro estudio, se observa una menor sensibilidad de la gammagrafía en nuestra población, pero mayor especificidad de la prueba, para mujeres con sospecha de CI. Por otra parte, el VPP es también mayor, indicando la alta probabilidad de padecer la enfermedad cuando el resultado de la prueba es positivo.

Se calcularon los valores de sensibilidad según la enfermedad coronaria de un vaso, dos vasos y multivaso, que fueron del **75%**, **85,11%** y **95,12%** respectivamente, siendo el valor más alto el correspondiente a la enfermedad multivaso; en todos los casos la especificidad fue del **78,26%**. Esto es importante desde el punto de vista clínico porque los pacientes con EC multivaso son generalmente derivados a una intervención coronariográfica frente al tratamiento farmacológico, particularmente cuando está asociado con una extensión grande de anormalidades en la perfusión²¹⁷.

En el estudio de Amanullah y col.²⁰², en un grupo de 130 mujeres a las cuales se les realizó la prueba de perfusión miocárdica reposo/esfuerzo con ^{99m}Tc-sestamibi/²⁰¹Tl y adenosina como vasodilatador, observaron una sensibilidad para un grado de estenosis >50% del 84%, 93% y 100% para las enfermedades de un vaso, dos vasos y multivaso respectivamente, y cuando el grado de estenosis era >70% los valores fueron del 91%, 96% y 100% respectivamente. En nuestro trabajo por una parte, un 17,30% de las pacientes sometidas a coronariografía tenían una estenosis <70%, a su vez hemos considerado cualquier tipo de estenosis a la hora de calcular la sensibilidad, y por último nuestro estudio es un referente para estudios posteriores debido al empleo solo de un radiofármaco, la ^{99m}Tc-TF, y el empleo de dipiridamol como vasodilatador, todo ello ha podido influir en los valores de sensibilidad disminuyéndolos, en cualquier caso considerablemente altos, como se observa cuando los autores de dicho trabajo calculan la sensibilidad cuando la estenosis es del >50% o >70% donde existe una variación al alza en el último grado de estenosis con respecto al primero.

En cuanto a los valores diagnósticos de la gammagrafía por territorio coronario, observamos que los valores de sensibilidad y especificidad para la **DA fueron de 68,75% y 77,78% respectivamente, para la Cx fueron de 60% y 80,51%, y para la CD fueron de 69,88% y 72,27%.** La ligera disminución de la sensibilidad de los vasos izquierdos con respecto a la CD puede ser debido a la atenuación debido a la densidad mamaria en algunas pacientes, así como a la posición supina en la que se encuentran las pacientes durante la exploración, hecho también propuesto por otros autores como Beller²¹⁸. Adicionalmente hay que considerar que casi el 40% de las mujeres de la P.C.G+C es obesa y un 33,7% presenta sobrepeso lo que justifica la existencia de artefactos por atenuación. En cambio la especificidad es alta, indicando una alta probabilidad de que el vaso no esté afectado en los estudios sin defectos de captación.

Está descrito que en pacientes ansiosas la ingesta de aire durante la realización de la prueba de esfuerzo en tapiz, produce una distensión gástrica que eleva el hemidiafragma izquierdo; si esto no ocurre en el reposo, el defecto disminuye o desaparece y es catalogado como reversible¹⁴⁸. Utilizando un vasodilatador como el dipiridamol este efecto no lo hemos encontrado en ninguna de las pacientes.

Algunos estudios²¹⁹ indican que la posición de la paciente a la hora de la realización de la prueba gammagráfica puede aumentar la especificidad de la técnica cuando ésta se realiza en una posición combinada prono-supino, sin modificar los valores de sensibilidad para la detección de la enfermedad arterial coronaria, comparándola con los datos de la prueba en posición supina.

No obstante, cuando se seleccionan pacientes de alto riesgo, la incidencia de ausencia de lesiones en las mujeres disminuye del 24% al 17%, incrementándose así mismo la prevalencia de enfermedad coronaria de tres vasos del 9,8% al 25%^{113,115}. Como la enfermedad coronaria avanza con la edad, si se analiza la anatomía coronaria (inferior o superior a 65 años) se observa una disminución del porcentaje de mujeres sin lesiones significativas,

13% < 65 años *versus* 7% > 65 años¹¹⁶. Hay que reseñar que si el criterio de inclusión es IAMEST las mujeres mantienen un porcentaje de arterias coronarias sin lesiones significativas superior al de los hombres, 10,2% *versus* 6,8% respectivamente ($p = 0,02$).

Calculamos la sensibilidad y especificidad por territorio coronario cuando el grado de estenosis de la coronariografía era >50% obteniendo unos valores de **70%** y **77,78%** respectivamente para la **DA**, de **60,71%** y **80,51%** para la **Cx** y de **69,88%** y **72,27%** para la **CD**. Si se consideraba un grado de estenosis >70% los valores eran de **72,82%** y **75,75%** respectivamente para la **DA**, de **60,49%** y **79,51%** para la **Cx** y de **75%** y **71,54%** para la **CD**. Las variaciones observadas en los diferentes grados de estenosis son muy pequeñas, destacando únicamente la ligera disminución de la sensibilidad y la especificidad en la CD y en la DA cuando el dintel de estenosis era >50%, quizá debido a que una estenosis menor implica una pequeña variación en el estudio de perfusión miocárdica difícil de interpretar gammagráficamente.

En el estudio de Amanullah y col.²⁰² al realizar la detección de los vasos enfermos individualmente, cuando tomaron el criterio de un diámetro de estenosis >50%, la sensibilidad y especificidad fueron del 76% y 81% para la DA, del 44% y 90% para la Cx y del 75% y 77% para la CD. Hay que destacar la baja sensibilidad dada para la Cx, y a su vez la alta especificidad desarrollada para la misma arteria en relación con las demás arterias. En nuestro estudio la sensibilidad para la Cx es mayor que en este estudio y su especificidad algo menor, aunque en la relación global de las tres arterias observamos una mayor homogeneidad de los datos de nuestro trabajo, en comparación con el de éstos autores, y a su vez extrapolando el caso concreto de la Cx, nuestras observaciones concuerdan con las de éstos autores, donde la sensibilidad de la prueba gammagráfica es menor y la especificidad mayor, con respecto a las otras dos arterias. Beller²¹⁸ indica también que la sensibilidad y especificidad de la arteria Cx puede verse disminuida porque el área que riega esa arteria es menor, y a su vez se trata de una arteria más

estrecha con respecto a la DA y CD, que hace que su perfusión sea menor, y por tanto más difícil a la hora del diagnóstico.

Cuando los autores anteriores²⁰² tomaron el criterio de un diámetro de estenosis >70%, la sensibilidad y especificidad fueron del 83% y 77% respectivamente para la DA, 54% y 89% para la Cx y 77% y 71% para la CD, viéndose aumentados dichos valores con respecto a los anteriores debido fundamentalmente a que al haber un mayor grado de estenosis, el flujo coronario se encuentra más comprometido y hay una mayor facilidad de diagnosticarla correctamente. Comparando los datos con nuestra población observamos que la sensibilidad y especificidad de la DA es mayor en el estudio de Amanullah mientras que para el caso de la Cx nuestros datos de sensibilidad son superiores a los suyos, y en la CD son muy similares.

En la literatura consultada no se ha encontrado ninguna referencia a la razón de verosimilitud de la gammagrafía de perfusión miocárdica, dado que la utilidad clínica de éste factor es limitada.

5.5.- VALOR DIAGNÓSTICO DE LA GAMMAGRAFÍA EN PACIENTES NO REVASCULARIZADOS

En nuestro estudio hemos considerado una subpoblación (P. Post-R) formado por 149 pacientes previamente no revascularizadas que fueron sometidas a la prueba gammagráfica y posteriormente a una coronariografía, consideramos de particular interés ya que representa una población en fase diagnóstica en la que se aprecia la fiabilidad de la gammagrafía como test de selección previo al estudio angiográfico. Los valores de sensibilidad y especificidad de la prueba, para este grupo fueron de **94%** y **82%** respectivamente, con unos VPP y VPN del **91,26%** y **87,23%** respectivamente. Los valores obtenidos indican que el valor pronóstico de la gammagrafía de perfusión miocárdica esfuerzo/reposo con ^{99m}Tc-TF y dipiridamol, en mujeres con sospecha de cardiopatía isquémica es óptimo para este tipo de pacientes.

Como ya se ha indicado anteriormente, la guía publicada por la *American Collage of Cardiology/American Heart Association/American Society for Nuclear Cardiology*¹⁴¹ sobre el uso clínico de las técnicas de imagen con radionúclidos, determina que las sensibilidades medias de la técnica de SPECT de perfusión miocárdica con ejercicio o mediante agentes vasodilatadores son del 87% y 89%, respectivamente, y las especificidades medias son 73% y 75%¹⁴¹, por lo que nuestros datos se ajustan notablemente a los indicados en las guías internacionales incluso mejoran estos valores. Así pues, podemos considerar que la gammagrafía de perfusión miocárdica esfuerzo/reposo con ^{99m}Tc-TF y dipiridamol, utilizando el protocolo de un día, tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de mujeres con sospecha de CI.

Según Peix y col.¹⁹⁶, en la mujer postmenopáusica hay que tener en cuenta la angina microvascular como causa de gammagrafía positiva en presencia de coronarias normales, por lo que estos casos no pueden considerarse de forma absoluta como falsos positivos de isquemia miocárdica. El término “*angina microvascular*” se refiere a una alteración de la microcirculación coronaria en pacientes con arterias coronarias epicárdicas normales y sin evidencia de espasmo coronario¹⁹⁶. Puede tener etiologías conocidas, como la HTA, DM, enfermedades del colágeno, hiperlipoproteinemias, policitemias y miocardiopatías²³². En general, los pacientes con clínica de angina y arterias angiográficamente normales presentan defectos de perfusión con mayor frecuencia que los sujetos sanos²²⁰. En nuestra serie el 92,6% de las mujeres eran postmenopáusicas y el 95,51% presentaban dolor precordial, hechos frecuentes en pacientes con angina microvascular, y que puede ayudar a explicar la especificidad obtenida en ambos grupos en nuestro estudio.

Los valores de sensibilidad en ésta población para la enfermedad de un vaso fue del **80,95%**, para la enfermedad de dos vasos fue del **93,94%**, y para la enfermedad multivaso del **93,33%**. En todos los casos la especificidad fue del **79,55%**. Comparando los valores obtenidos en éste subgrupo respecto a los pacientes de la P.C.G+C nos encontramos que la sensibilidad y el VPN se

ven mejorados, mientras que el VPP y la especificidad son ligeramente inferiores. Hay que tener en cuenta que el 26,2% de las pacientes habían sido sometidas a un proceso de revascularización anterior a la gammagrafía, y por tanto esto puede provocar la disminución de los valores diagnósticos en la población total (con coronariografía) con respecto a la P. Post-R.

En un estudio realizado por Johansen y cols.¹⁶⁶ para determinar la exactitud diagnóstica de la gammagrafía de perfusión miocárdica esfuerzo/reposo en una población de 357 pacientes (192 hombres y 165 mujeres), utilizaron para la prueba de esfuerzo; ^{99m}Tc-sestamibi y dipiridamol o adenosina como agentes vasodilatadores, o bien mediante la prueba en tapiz, y para el reposo ²⁰¹Tl. En dicho estudio se definió la EC como la presencia de al menos una estenosis $\geq 50\%$ en alguna arteria principal. Los valores diagnósticos de la prueba de perfusión fueron determinados tanto en la población general, como en hombres y en mujeres por separado. Los valores de sensibilidad y especificidad encontrados para las mujeres fueron de 67% y 82% respectivamente. En nuestro estudio hemos encontrado valores (en la P. C.G+C) ligeramente superiores a los dados por estos autores en la población de mujeres considerando el mismo grado de estenosis (87,16% y 81,48%), mientras que si nos ceñimos a nuestra serie P. Post-R nuestros valores son muy superiores (94% y 82%).

Estos autores también determinan la sensibilidad de la gammagrafía en pacientes con enfermedad coronaria de un vaso, dos vasos y multivazo, con unos valores de 71%, 69% y 89% en la población mixta. Nuestros datos teniendo en cuenta que la población de estudio es únicamente femenina, y considerando el total de pacientes con coronariografía como únicamente los que fueron sometidos a una revascularización posterior los valores de sensibilidad de la gammagrafía de perfusión miocárdica, son muy superiores. La prueba de perfusión da una importante información pronóstica y disminuye la necesidad de una angiografía en pacientes con EC conocida.

En su trabajo Elhendy y col.²¹⁷ estudian una muestra de 88 mujeres, para evaluar la exactitud diagnóstica de la gammagrafía de perfusión miocárdica con ^{99m}Tc-TF y dobutamina-atropina como agentes estimuladores. Los valores de sensibilidad y especificidad fueron del 83% y el 80% respectivamente, con una sensibilidad del 72% en la enfermedad monovaso y del 93% en la multivaso. En nuestro estudio, utilizando dipiridamol como agente estresante y una población mayor, hemos obtenido valores superiores a los logrados por estos autores.

Nuestros valores de sensibilidad, especificidad así como los valores predictivos para las pacientes con revascularización posterior analizados por territorio arterial coronario, nos muestran una alta sensibilidad y especificidad de la prueba gammagráfica, así como un VPP y VPN que favorecen la evaluación diagnóstica de las mujeres con sospecha de EC mediante un estudio de perfusión miocárdica. Para el territorio irrigado por la **DA** los valores de sensibilidad y especificidad fueron del **71,62%** y del **76%**, respectivamente. Para la arteria **Cx**, fueron del **69,09%** y del **76,84%** respectivamente, y por último para el territorio de la **CD** fue del **87,23%** y del **74,51%**.

Comparando los datos obtenidos en este subgrupo respecto a los obtenidos en el total de pacientes con coronariografía según el territorio coronario, podemos observar que para la DA los valores de sensibilidad y especificidad son muy similares, así como sus valores predictivos. En el caso de la arteria Cx encontramos un aumento considerable de todos los valores, al igual que en el caso del territorio de la CD, donde también encontramos un aumento más significativo de los valores diagnósticos en la P. Post-R. Esto puede ser debido a que al excluir aquellas pacientes que habían sufrido un proceso de revascularización previo se disminuye el porcentaje de casos normales, lo que puede variar la exactitud del test.

En el estudio de Elhendy y col.²¹⁷ determinaron la exactitud diagnóstica de la gammagrafía por territorio coronario obteniendo unos valores de sensibilidad y especificidad para la DA de 82% y 84%, para la Cx de 74% y

80% y para la CD de 77% y 84% respectivamente. En nuestras pacientes con revascularización posterior los valores diagnósticos son ligeramente inferiores a los aportados por estos autores, aunque en la muestra de éstos no se consideraron aquellas pacientes que habían tenido un IAM con anterioridad, así como cirugía de bypass arterial coronario previo, o fallo cardíaco congestivo. En nuestra población se consideraron todos los factores, pudiendo esto disminuir la sensibilidad y especificidad de la prueba gammagráfica.

Rosas y col.²²¹ publicaron un estudio en 152 mujeres consecutivas que fueron sometidas a la prueba de perfusión miocárdica esfuerzo/reposo con doble isótopo (^{99m}Tc-sestamibi/²⁰¹Tl). La sensibilidad global obtenida fue del 95,29%. Para detectar la afectación de un vaso, la sensibilidad fue del 92,10%, para la EC de dos vasos fue del 96,2% y para la EC multivaso del 91%. Por territorio coronario, la sensibilidad obtenida en las arterias DA, Cx y CD fueron de 90,69%, 100% y 85% respectivamente. Estos resultados son superiores a los obtenidos por nosotros, aunque en esta serie el 91,15% de las pacientes presentaron una coronariografía patológica, frente al 77,2% en nuestro estudio.

5.6.- VALOR DIAGNÓSTICO DE LA GAMMAGRAFÍA EN PACIENTES CON REVASCULARIZACIÓN PREVIA

No hemos encontrado en la literatura consultada, publicaciones que refieran al valor diagnóstico de la gammagrafía de perfusión miocárdica esfuerzo/reposo con ^{99m}Tc-TF y dipiridamol, utilizando un protocolo de un día, en una población de mujeres con conocimiento de EC, que hubieran sido sometidas a un proceso angiográfico previo a la prueba de perfusión.

En nuestra serie hemos calculado el valor diagnóstico de la gammagrafía en aquellas pacientes que fueron sometidas a un proceso de revascularización previo a la prueba gammagráfica. Hay que indicar que la P. Pre-R estaba formado por 53 pacientes únicamente, por tanto los valores obtenidos no son generalizables para una población de estas características, lo

que hace que los resultados únicamente apunten una tendencia que requieran posterior confirmación en un futuro. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para la prueba de perfusión miocárdica fueron, **64,29%, 75%, 97,30% y 13,04%** respectivamente. Hay que destacar el alto VPP obtenido para esta población, indicando la alta probabilidad de tener la enfermedad cuando el resultado de la prueba es positivo, lo que confirma que las pacientes tenían enfermedad coronaria conocida, así como el bajo VPN que confirma lo dicho hasta ahora. La gammagrafía de perfusión miocárdica con ^{99m}Tc -TF y dipiridamol, utilizando el protocolo de un día, en mujeres con conocimiento de patología cardiovascular previa, da una información diagnóstica importante a la hora de controlar la revascularización realizada angiográficamente, lo que es destacable al poder ser usada como prueba de control no invasiva.

Los valores obtenidos por territorio arterial coronario, nos indican que la gammagrafía tiene una buena especificidad, aunque su sensibilidad es escasa para este grupo de población, fundamentalmente a nivel de las arterias Cx y CD.

Comparando los resultados obtenidos con los de las pacientes con revascularización posterior, observamos claramente que la sensibilidad y especificidad en éstas pacientes es superior a la de la P. Pre-R. No ocurre lo mismo con el VPP donde es superior en la P. Pre-R, que ya tenían enfermedad conocida.

Realizando la misma comparación por territorio arterial, para el caso de la arteria DA los valores son muy similares, aunque ligeramente superiores para la P. Post-R, al igual que para la arteria CD. Para la arteria Cx, hay que destacar la alta especificidad encontrada (88,89%) en las pacientes previamente revascularizadas, lo que puede ser debido a que, este territorio arterial estaba afectado en más pacientes, con respecto a las otras dos arterias coronarias (28 pacientes tenían afectación de la Cx, 8 de la CD, 13 de la DA y 3 eran normales en la coronariografía).

Hay estudios²²² que indican el alto valor pronóstico de la gammagrafía de perfusión miocárdica en pacientes revascularizados previa o posteriormente con coronariopatía extensa, permitiendo una adecuada selección de los pacientes para obtener un mayor beneficio de la revascularización.

5.7.- COMPARACIÓN CON ESTUDIOS DE POBLACIONES MIXTAS

Varios son los estudios^{167,173,223-226} en poblaciones mixtas que han evaluado la exactitud diagnóstica de la gammagrafía de perfusión miocárdica con respecto a otras pruebas diagnósticas con varios radiofármacos (²⁰¹Tl, ^{99m}Tc-TF y ^{99m}Tc-sestamibi), así como diferentes métodos empleados para la realización del esfuerzo en los pacientes (tapiz o estimulación farmacológica con adenosina, dipiridamol o dobutamina).

Iskandrian¹⁸⁰ en un trabajo clásico compara los valores diagnósticos de 489 mujeres y 727 hombres, a los cuales se les realizó el estudio gammagráfico esfuerzo/reposo con ²⁰¹Tl. La prueba de esfuerzo fue tanto con tapiz, como farmacológico con adenosina. Los valores de sensibilidad y especificidad de la prueba para las mujeres que habían sido sometidas a la prueba de esfuerzo en tapiz, fueron de 72% y 69% respectivamente, mientras que aquellas que fueron sometidas a un estrés farmacológico con adenosina, fueron del 84% y 84%. En nuestro estudio, hemos obtenido valores superiores de sensibilidad y especificidad comparados con los obtenidos por Iskandrian en la prueba ergométrica, mientras que en los realizados por estimulación farmacológica nuestros valores de sensibilidad son superiores y los de especificidad algo inferiores, aunque en cualquier caso óptimos. En nuestra experiencia estamos de acuerdo con lo indicado por Iskandrian quien indica que la sensibilidad se ve mejorada con el uso de agentes vasodilatadores. Además aportamos nuestra experiencia utilizando un radiofármaco tecneciado como es la ^{99m}Tc-TF.

En este mismo trabajo¹⁸⁰ también se realiza una comparación de los valores de sensibilidad en aquellas pacientes con enfermedad de un solo vaso

y aquellas que sufrían enfermedad multivaso, cuando se realizaba la prueba en tapiz y con adenosina. En el primer caso, la sensibilidad para la enfermedad de un solo vaso fue del 55%, y para la enfermedad multivaso fue del 84%, mientras que con adenosina, la sensibilidad para la enfermedad monovaso fue del 76% y para la multivaso del 87%, observándose que con adenosina los valores eran superiores. Esto puede ser debido a que el flujo sanguíneo en el estudio de esfuerzo, se ve incrementado entre cuatro y cinco veces cuando el estímulo se realiza con un vasodilatador coronario con respecto a la prueba en tapiz¹⁸⁰. Aunque en nuestra propia serie dividimos a la población según la enfermedad coronaria de un vaso, dos vasos y multivaso, nuestros resultados (81,40% y 93,33% respectivamente) fueron en todos los casos muy superiores.

En el estudio realizado por He²²⁵, se utilizó como trazador ^{99m}Tc-TF y estimulación coronaria con dipiridamol en una población mixta de 65 pacientes (41 hombres y 23 mujeres) con sospecha de EC. El protocolo que utilizaron fue el de un día, el mismo que el usado en nuestro estudio. La sensibilidad y especificidad del SPECT con ^{99m}Tc-TF fue del 85% y del 55%, respectivamente. Si comparamos estos valores con los obtenidos por nosotros, la sensibilidad es superior (87,16%) a la aportada por estos autores, y en el caso de la especificidad, significativamente superior (81,48%).

En este estudio de He y col.²²⁵ indican que dos pacientes fueron excluidos del análisis por haber sido sometidos a una coronariografía 2 meses antes del estudio de perfusión, si lo comparamos con los valores obtenidos en nuestro grupo con revascularización posterior, nos encontramos con que en éstos los valores de sensibilidad y especificidad son significativamente superiores (94,0% y 82% respectivamente) a los indicados por los autores.

Se obtuvieron unos valores para la DA de 46% y 72%; para la arteria Cx de 24% y 94%; y para la arteria CD de 89% y 46%. En este estudio los autores indican que la sensibilidad de la prueba para la localización de la estenosis coronaria es relativamente baja, pudiendo ser debido a la baja fracción de extracción miocárdica durante el esfuerzo, si bien esta explicación no nos

parece justificable. La pequeña población del estudio de He y col. parece que contribuye a la obtención de valores de especificidad tan bajos²²⁵. Los resultados obtenidos para la enfermedad de un solo vaso (76%), y de dos o más vasos (92%) son similares a los obtenidos por nosotros.

Este estudio²²⁵ según los autores fue el primero en demostrar que la prueba de perfusión miocárdica esfuerzo/reposo con ^{99m}Tc-TF y dipiridamol, utilizando el protocolo de un solo día es válido para evaluar la EC. Nosotros no hemos encontrado en la literatura consultada ningún trabajo referente a la evaluación diagnóstica de la gammagrafía de perfusión miocárdica utilizando la ^{99m}Tc-TF, el dipiridamol como vasodilatador y el protocolo de un sólo día en una población de mujeres con sospecha de EC.

El ensayo multicéntrico Hispano-Portugues¹³⁸ se realizó en 11 centros hospitalarios para valorar la gammagrafía de perfusión miocárdica con ^{99m}Tc-TF mediante el protocolo de un día. Para ello se evaluaron un total de 167 pacientes (87% hombres y 13% mujeres) con sospecha o conocimiento de CI. Los resultados confirmaron la alta calidad de imagen dada por la ^{99m}Tc-TF, con una sensibilidad para la detección de una estenosis $\geq 50\%$ de 93% y una especificidad del 38%, indicando que la baja especificidad obtenida podría ser debido a la alta cantidad de falsos positivos y falsos negativos encontrados en los pacientes sin IAM previo. Nuestros datos en la población de pacientes con revascularización posterior obtuvimos unos valores muy superiores a los aportados en este estudio multicéntrico, En este estudio se obtuvo una sensibilidad y especificidad para la DA de 64% y 84%; para la Cx de 49% y 91%; y para la CD de 86% y 57%. Según los autores la baja sensibilidad en la DA parece ser debido al alto número de pacientes con estenosis multivazo, y en general la alta cantidad de falsos positivos y negativos obtenidos. Comparando los resultados con los obtenidos por nosotros en la P.C.G+C con el mismo grado de estenosis, nuestros valores de sensibilidad son para la DA y Cx superiores, aunque para la CD es bastante inferior.

Tamaki y col.²²⁷ realizaron un estudio preliminar en Fase II y III de un ensayo clínico realizado en Japón con ^{99m}Tc -TF frente al ^{201}Tl , para valorar la exactitud diagnóstica de la gammagrafía con este radiofármaco, en la detección de la EC en una población mixta formada por 20 hombres y 5 mujeres, y realizando el esfuerzo en tapiz. En el se encontraron valores de sensibilidad y especificidad con ^{99m}Tc -TF del 75% y 80% respectivamente, valores que son superiores a los obtenidos con el ^{201}Tl , indicando la utilidad del ^{99m}Tc -TF para la detección de la EC.

Candell-Riera y cols.²²⁸ en su estudio interhospitalario para observar la concordancia en la interpretación de imágenes tomográficas y los datos clínicos, estudiaron a 150 pacientes (49 mujeres), con sospecha de cardiopatía isquémica mediante una prueba de perfusión miocárdica tras estimulación ergométrica a los que se les practicó una coronariografía posteriormente. Sus valores de sensibilidad y especificidad fueron del 82% y del 88% respectivamente. Nosotros hemos obtenido una mejor sensibilidad de la prueba y una ligera menor especificidad en una población femenina, además, por otra parte, el uso del dipiridamol como vasodilatador en nuestra serie puede haber favorecido los resultados obtenidos.

Thorley y col.²²⁴, en un estudio realizado con ^{99m}Tc -TF en una población de 297 pacientes (204 hombres y 93 mujeres; 40 de ellos referidos a cateterismo con posterioridad) usando un protocolo de 2 días con dobutamina como vasodilatador, han obtenido una sensibilidad de la prueba gammagráfica del 95% para la detección de la EC. Nuestros resultados utilizando un protocolo de un solo día (donde la comodidad para el paciente radica fundamentalmente en no tener que volver dos veces para realizarse la prueba), y utilizando dipiridamol como vasodilatador, son muy similares. Por territorio coronario se obtuvieron unos valores por arteria de sensibilidad y especificidad, para la arteria DA 50% y 75% respectivamente, para la Cx 60% y 88%, mientras que para la CD se obtuvieron unos valores de 88% y 80% respectivamente. En nuestro estudio hemos encontrado unos valores para la P.C.G+C en la arteria DA superiores en sensibilidad y especificidad, similares para el territorio Cx,

mientras que para el territorio coronario de la CD son inferiores. Vemos que los valores varían dependiendo de las poblaciones de estudio, en poblaciones mixtas los valores diagnósticos de la gammagrafía de perfusión miocárdica se ven aumentados en comparación con una población sólo de mujeres²²⁴.

El estudio de Azzarelli²²⁶ fue realizado en una población mixta de pacientes (235 pacientes, 13% de mujeres) para evaluar la exactitud del SPECT miocárdico con ^{99m}Tc-TF realizando el esfuerzo en tapiz.. Los pacientes que fueron incluidos en el estudio podían o no haber tenido un IAM previo. Los valores de sensibilidad y especificidad del SPECT fueron del 95% y 77% respectivamente. Por sexos, en los hombres se obtuvo una sensibilidad del 95% y una especificidad del 58%, mientras que en las mujeres fue del 94% y 93% respectivamente.

Los valores de sensibilidad y especificidad para la arteria DA fueron de 71% y 94%; para la Cx de 61% y 96% y para la CD de 73% y 91%. Estos valores de sensibilidad son ligeramente inferiores o muy similares a los aportados en nuestro estudio tanto para el global de las pacientes con gammagrafía y coronariografía, como para las de la P. Post-R. Por el contrario los valores de especificidad son superiores en todas las poblaciones de nuestro trabajo.

Para Azzarelli y cols.²²⁶, es difícil definir los valores reales de sensibilidad y especificidad debido a la alta probabilidad pre-test de la población. En nuestro caso ocurre un hecho similar, pues las pacientes son referidas a un estudio gammagráfico condicionado por una sintomatología característica de CI. De hecho los pacientes con gammagrafía miocárdica normal raramente van a ser derivados a la realización de una coronariografía, con lo que se reduce el número de resultados falsos negativos, y los pacientes con resultado patológico en el SPECT son más frecuentemente enviados a la realización de una angiografía coronaria, disminuyendo de esta manera el número de falsos positivos. Adicionalmente como ya hemos comentado con anterioridad, en nuestra población el número de falsos positivos se puede ver

aumentado por el hecho de que la gammagrafía miocárdica muestra defectos de perfusión que pudieran estar presentes en ausencia de una estenosis arterial significativa, como la enfermedad microvascular.

Otro factor que puede condicionar la sensibilidad de la prueba es la presencia de pacientes con IAM previo²²⁶. En nuestra serie la proporción de pacientes con antecedentes de necrosis fue de 12,4% entre las pacientes de la P.C.G+C, y de 13,4% en la subpoblación Post-R.

Ortega y cols.¹⁷³ realizaron un estudio para observar la utilidad del SPECT con ^{99m}Tc-TF y estímulo con dipiridamol en pacientes con BRI, en una población de 22 pacientes (7 mujeres) a los cuales se les practicó una coronariografía posterior. En este estudio, los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN obtenidos por territorio coronario (DA: 83%, 70%, 77%, 78%; Cx: 45%, 100%, 100%, 61%; CD: 92%, 50%, 69%, 83%) demuestran la utilidad de prueba de perfusión con ^{99m}Tc-TF y estimulación con dipiridamol.

En diversos estudios²²⁹⁻²³¹ se ha observado una elevada proporción de resultados falsos positivos de la gammagrafía de perfusión miocárdica con ²⁰¹Tl y ejercicio en este grupo de pacientes, y por tanto una escasa especificidad.

Otros autores¹⁷² indican la baja especificidad de la gammagrafía de perfusión cuando está asociada a un esfuerzo en tapiz, con una alta proporción de falsos positivos para los defectos de perfusión, principalmente en la región septal. Esto puede reflejar una autorregulación coronaria normal en respuesta al bajo consumo de oxígeno por el septo, lo cual estaría aumentado en el ejercicio. La explotación de la reserva coronaria con el uso de agentes como el dipiridamol y la adenosina puede superar este problema, aseverando que la gammagrafía de perfusión miocárdica tiene un alto valor diagnóstico cuando se usan estos agentes.

En nuestro estudio, el 11,9% (17/149) de las mujeres con revascularización posterior fueron diagnosticadas de BRI, aunque este antecedente no provocó un mayor número de falsos positivos en nuestra serie.

No obstante, otros autores²²⁵ indican que la imagen miocárdica usando dipiridamol como agente vasodilatador es más exacta que realizando el estudio de esfuerzo en tapiz en pacientes con BRI.

VI.- CONCLUSIONES

VI.- CONCLUSIONES

1.- La prueba de perfusión miocárdica esfuerzo/reposo con ^{99m}Tc -Tetrofosmina y dipiridamol como vasodilatador, utilizando el protocolo de un solo día, en mujeres con sospecha de cardiopatía isquémica presenta una elevada validez diagnóstica para esta enfermedad.

2.- La gammagrafía de perfusión miocárdica esfuerzo/reposo con ^{99m}Tc -Tetrofosmina y dipiridamol como vasodilatador, utilizando el protocolo de un día, tiene así mismo una sensibilidad y especificidad alta para el diagnóstico en las tres arterias coronarias principales.

3.- El alto valor predictivo positivo obtenido en la población con estudio gammagráfico y coronariografía posterior confirma que las mujeres con estudio positivo, en las que la prevalencia de la enfermedad es elevada, podría utilizarse este procedimiento como técnica de selección previa a otros métodos diagnósticos invasivos.

4.- En mujeres con enfermedad coronaria multivaso, el estudio gammagráfico tiene una mayor sensibilidad que en aquellas con enfermedad coronaria de un vaso o dos vasos.

5.- La prueba de perfusión miocárdica aporta una importante información acerca del pronóstico y disminuye la necesidad de realizar una coronariografía en aquellas mujeres en las que el resultado del estudio es negativo.

6.- En mujeres con sospecha de cardiopatía isquémica con revascularización posterior a la prueba gammagráfica y considerando un grado de estenosis tanto del 50 como del 70% en cualquier arteria coronaria, la gammagrafía de perfusión miocárdica posee un alto valor diagnóstico.

7.- En mujeres previamente revascularizadas, la gammagrafía de perfusión miocárdica con ^{99m}Tc -Tetrofosmina y dipiridamol, utilizando el protocolo de un día parece ser una prueba idónea para realizar el seguimiento de pacientes asintomáticas.

8.- El uso de dipiridamol como agente estresante en la gammagrafía de perfusión miocárdica ha revelado en nuestro estudio un rendimiento diagnóstico superior al obtenido por distintos autores con otras técnicas de estimulación.

VII.- BIBLIOGRAFÍA

1. Scope M. Cardiopatía Isquémica en la Mujer. En: Programa de actualización continua para cardiología. Tomo 2. México. Educación Médica Continua. Intersistemas S.A. 2005.
2. Lacy MC. Cardiopatía isquémica en la mujer: Fisiopatología y comportamiento clínico. En: Férrez S, ed. Monografía del curso "Cardiopatía Isquémica Crónica". México, 1996: 83-84.
3. Serrano PA. Factores de riesgo coronario. *Arch Inst Cardiol Méx.* 1973; 43:892-902.
4. Lewis SJ. Colesterol y enfermedad coronaria en las mujeres. En: Clínicas cardiológicas de Norteamérica. Vol 1/1998. Nueva York. McGraw-Hill Interamericana. p. 9-15.
5. Salazar E, Moragrega JL, Magos C, Zorrilla E, Serrano PA. Alteraciones metabólicas en sobrevivientes de infarto del miocardio. *Arch Inst Cardiol Méx.* 1973; 43: 4-17.
6. Gomez-Moreno S, Barón-Esquivias G, Lage E, Martínez A. Factores de riesgo y epidemiología cardiovascular en la mujer. *Cardiovascular risk factors.* 2005; 14: 34-40.
7. Hennekens CH. Factores de riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres. En: Clínicas cardiológicas de Norteamérica. Vol 1/1998. McGraw-Hill Interamericana. Pag 1-8.
8. Wenger NK. Tratamiento hormonal postmenopáusico. ¿Es útil en la prevención coronaria?. En: Clínicas cardiológicas de Norteamérica. Vol 1/1998. Nueva York. McGraw-Hill Interamericana. p 9-15.
9. Aleixo A. Postmenopausal women: what is special? *Rev Port Cardiol.* 1998; 17: 581-584.

10. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España 2003. Madrid, 2005.
11. Cosín J, Asín E, Marrugat, Elousa R, Arós F, de los Reyes M, Castro-Beiras A, Cabadés A, Diago JL, López-Bescos L, Vila J. Prevalence of angina pectoris in Spain. *Eur J Epidemiol.* 1999; 15: 323-330.
12. López-Bescós, Cosín J, Elousa R, Cabadés A, de los Reyes M, Arós F, Diago JL, Asín E, Castro-Beiras A, Marrugat J. Prevalencia de Angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes Comunidades Autónomas de España: Estudio PANES. *Rev Esp Cardiol.* 1999; 52: 1045-1056.
13. Cabadés A, Marrugat J, Aros F, López-Bescós L, Pereferer D, de los Reyes M, Sanjosé JM: Bases para un registro hospitalario de infartos agudos de miocárdio en España. El estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol.* 1996; 49: 393-404.
14. Chávez RI. Cardiopatía isquémica por aterosclerosis coronaria. México: Salvat, 1980: 15.
15. Sans S, Paluzie G. Tendencias de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en España, 1970-1993. En: A. Bayés de Luna. Cardiopatía isquémica. Madrid. IDEPSA; 2000. p. 4-6.
16. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodriguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc).* 2005; 124: 606-12.
17. Tomás i Abadal L, Varas Lorenzo C, Perez I, Puig T, Balaguer Vintrols I. Factores de riesgo y morbilidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol.* 2001; 54: 1146-54.

18. Lowe LP, Greenland P, Roth KJ, Dyer AR, Stamler R, Stamler J. Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 2007-2014.
19. Guías Clínicas SEC. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55: 631-642.
20. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med*. 1993; 329: 247-256.
21. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1995; 265: 1861-1867.
22. Rotberg T, Segovia E, Gorodezky M. Reinfarto del miocardio en el sexo masculino y femenino. *Arch Inst Cardiol Méx*. 1978; 48: 631-652.
23. Brett KM, Madans JH. Long-term survival after coronary heart disease. Comparisons between men and women in a national sample. *Ann Epidemiol*. 1995; 5: 25-32.
24. Hazzard WR. Why do women live longer than men? Biologic differences that influence longevity. *Postgrad Med*. 1989; 85: 271-278.
25. Hazzard WR, Applebaum-Bowden D. Why women live longer than men: the biologic mechanism of the sex differential in longevity. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1989; 101: 168-188.
26. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1997; 96: 2468-2482.

27. Elhendy A, Schinkel AFL, Van Domburg RT, Bax JJ, Poldermans. Prediction of cardiac death in hypertensive patients with suspected or known coronary artery disease by stress technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging. *J Hypertens*. 2003; 21: 1945-1051.
28. Fiebach NH, Hebert PR, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. A prospective study of high BP and cardiovascular disease in women. *Am J Epidemiol*. 1989; 130: 646-654.
29. Isles C. Blood pressure in males and females. *J Hypertens*. 1995; 13: 285-290.
30. Chávez Rivera I. Hipertensión arterial esencial. México. Edit. Croissier, S. A. 1985. p. 69-92.
31. Beshansky J, Selker H. Hospital mortality in women and men with acute cardiac ischemia: a prospective multicenter study. *JACC*. 1997; 29: 1490-1496.
32. Marcuschamer J. Fases en la progresión de las cardiopatías hipertensiva y coronaria. En. Arriaga J, Marcuschamer J. Inhibidores de la ECA. Un decenio de experiencia clínica. México. Interamericana-McGraw-Hill; 1992. p. 11-27.
33. Rubio-Guerra AF, Lozano JJ, Vargas G, Rodríguez L, Sánchez AR. Aspectos recientes en la fisiopatología de la hipertensión arterial. *Med Int Méx*. 1997; 13: 294-300.
34. Vargas G, Rubio-Guerra AF, Lozano JJ, Rodríguez L, Torres A. El óxido nítrico: más que un factor relajante endotelial. *Med Int Méx*. 1996; 12: 110-116.

35. Bertomeu Martínez V, Morillas Blasco P, Soria Arcos F, Mazón Ramos P. Últimas novedades en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59 Supl 1: 78-86.
36. Kaplan NM. Clinical hypertension. 7^a ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. p. 3 - 118.
37. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA* 1996; 275: 1571-1576.
38. Vokonas PS, Kannel WB, Cupples LA. Epidemiology and risk of hypertension in the elderly: the Framingham Study. *J Hypertens.* 1988; 6 (Suppl. 1): S3-S9.
39. Ascherio A, Hennekens C, Willet WC et al. Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hipertensión.* 1996; 27: 1065-1072.
40. Limacher MC. Ejercicio y rehabilitación en las mujeres. Indicaciones y resultados. En: Clínicas cardiológicas de Norteamérica. Vol 1/1998. Nueva York. McGraw-Hill Interamericana; 1998. p 27-38.
41. Kurth T, Gaziano M, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, Buring JE. Prospective Study of Body Mass Index and Risk of Stroke in Apparently Health Women. *Circulation.* 2005; 111: 1992-1998.
42. Lozano JV, Redón J, Cea-Calvo L, Fernández-Pérez C, Navarro J, Bonet A, González-Esteban J. Hipertrofia ventricular izquierda en la población hipertensa española. Estudio ERIC-HTA. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59: 136-42.

43. Senti M, Masia R, Pena A, Elosua R, Aubó C, Bosch M, Sala J, Marrugat J. Determinantes antropométricos y dietéticos de la concentración sérica del colesterol y de las lipoproteínas de alta densidad en un estudio de base poblacional. El estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 1998; 51: 979-987.
44. Garber AM, Browner WS, Hulley SB. Cholesterol screening in asymptomatic adults, revisited. *Ann Intern Med*. 1996; 124: 518-531.
45. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G, et al. Report of the conference on low blood cholesterol: mortality associations. *Circulation*. 1992; 86: 1046-1060.
46. Hulley SB, Walsh JM, Newman T. Health policy on blood cholesterol. time to change directions (Editorial). *Circulation*. 1992; 86: 1026-1029.
47. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study. *JAMA*. 1986; 256: 2835-2838.
48. Gordon DJ, Knoke J, Probstfield JL, Superko R, Tyroler HA. High density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial. *Circulation*. 1986; 74: 1217-1225.
49. Ochoa Sosa Ca, Posadas Romero C. Dislipoproteinemias en México. En: Sanchez Torres G, ed. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en México. México : Sociedad Mexicana de Cardiología; 1992. p. 17-28.
50. Matthews KA, Meilahn E, Keller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1989; 321: 641-646.

51. Jacobs DR, Meban IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipids Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol.* 1990; 131: 32-47.
52. Sevilla Moya JC, de Febrer Martínez G, Jammoul A, Masana Marín L. Lípidos como factor de riesgo en mujeres. *Rev Lat Cardiol.* 1998; 19: 63-67.
53. Isles CG, Hole DJ, Lever AF, Hawthorne VM. Risk factors from coronary disease and stroke in men and women. *Quartely J Med.* 1996; 89: 343-349.
54. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Boccuzzi SJ, Cook Th, Lespérance J, et al. Effects of cholesterol lowering on the progression of coronary atherosclerosis in women: a Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT) substudy. *Circulation.* 1995; 92: 2404-2410.
55. Masana Marín L. Dislipidemias. Evidencias para su tratamiento. *Rev Lat Cardiol.* 1998; 19: 33-34.
56. LaRosa JC. Triglycerides and coronary risk in women and the elderly. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 961-968.
57. Brunzell JH, Austin M. Plasma triglyceride levels and coronary disease. *N Engl J Med.* 1989; 320:1273-1274.
58. Lewis B, Assmann G, Tikkanen M, Mancini M, Pometta, Stein Y, et al. Prevention of coronary heart disease. Scientific background and new clinical guidelines. Recommendations of the European Atherosclerosis society prepared by the International Task Force for the prevention of coronary heart disease. En: Assmann G, ed. Lipid metabolism disorders and coronary heart disease. 2ª ed. Munich: MMV Medizin Verlag; 1993. p. 98-126.

59. Lawn RM. Lipoprotein (a) in heart disease. *Scientific American*. 1992; 266(6):54-60.
60. Angles-Cano E, Hervio L, Loyau. Lipoprotéine (a), hypofibrinolyse et athéromatose, quo vadis? *Sang Thrombose Vaisseaux*. 1995; 7: 315-322.
61. Rainwater DL. Genetic basis for multimodal relationship between apolipoprotein (a) size and lipoprotein (a) concentration in Mexican-Americans. *Atherosclerosis*. 1995; 115: 165-171.
62. Utermann G. The mysteries of lipoprotein (a). *Science*. 1989; 246: 904-910.
63. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, Rosner B, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1303-1309.
64. Verschuren WMM, Kromhout D. Total cholesterol concentration and mortality at relatively young age: do men and women differ? *BMJ*. 1995; 311: 779-783.
65. Lewis B, Assmann G, Tikkanen M, Mancini M, Pometta, Stein Y, et al. Prevention of coronary heart disease. Scientific background and new clinical guidelines. Recommendations of the European Atherosclerosis society prepared by the International Task Force for the prevention of coronary heart disease. En: Assmann G, ed. Lipid metabolism disorders and coronary heart disease. 2^a ed. Munich: MMV Medizin Verlag, 1993: 74-81.
66. Zavaroni Y, Bonora E, Pagliara M, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med*. 1989; 320: 702-705 .

67. Walton C, Godsland IF, Proudler AJ, Wynn V, Stevenson JC. The effects of the menopause on insuline sensivity, secretion and elimination on non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest.* 1993; 23: 466-473.
68. Heller GV. Evaluation of the patient with diabetes mellitus and suspected coronary artery disease. *Am J Med.* 2005; 118 Suppl 2: 95-145.
69. Murga Eizagaechearria N, Pedreira Pérez, M, Mazón Ramos P, Alonso García, A. Temas de actualidad en cardiología clínica y extrahospitalaria. Un nuevo proyecto: enfermedad cardiovascular en la mujer. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59 (supl 1): 99-104.
70. Gruñid SM, Pasternak R, Greenland P. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation.* 1999; 100: 1481.
71. Beller GA. The epidemics of obesity and type 2 diabetes: implications for noninvasive cardiovascular imaging. *J Nucl Cardiol.* 2004; 11: 105-6.
72. Lundberg V, Stegmayr B, Asplund K, Eliasson M, Huhtasaari F. Diabetes as a risk factor for myocardial infarction: population and gender perspectives. *J Intern Med.* 1997; 241: 485-492.
73. Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of hipertensión in the Framingham Study. *Am J Public Health.* 1988; 676-679.
74. Lerman GI, Ramírez JC, García E, Luna K, Posadas C. La diabetes mellitus no-dependiente de insulina incrementa la mortalidad temprana por infarto agudo del miocardio. *Arch Inst Cardiol Méx.* 1993;63:317-323.

75. Lloyd CE, Kuller LH, Ellis D, Becker DJ, Wing RR, Orchard TJ. Coronary artery disease in IDDM. Gender differences in risk factors but not risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16: 720-726.
76. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Bittner V, Cauley JA, Hulley S, Barrett-Connor E. Impaired fasting glucose and cardiovascular outcomes in postmenopausal women with coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 813-820.
77. Wren BG. The menopause. En: Hacker NF, MooreJG, ed. Essentials of obstetrics and gynecology. 2^a ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1992: 543-550.
78. Khaw KT. Epidemiology of the menopause. *Br Med Bull.* 1992; 48: 249-261.
79. Tunstall-Pedoe H. Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet.* 1998; 351: 1425-1427.
80. Kawano H, Motoyama T, Ohgushi M. Menstrual cyclic variation of myocardial ischemia in premenopausal women with variant angina. *Ann Intern Med.* 2001; 35: 977-981.
81. Kittler ME. Differences in men and women in coronary artery disease, systemic hypertension and their treatment. *Am J Cardiol.* 1992; 70: 1077-1080.
82. Ministerio de Sanidad y Consumo. Nota informativa para usuarias de tratamientos hormonales sustitutivos con estrógenos asociados a progestágenos. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos. Agencia Española del Medicamento. 2004/01.

83. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1988;319:1313-1317.
84. Spitzer WO. Balance view of risks of oral contraceptives. *Lancet*. 1997; 350:1566-1567.
85. Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Monson RR, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1990; 322: 882-889.
86. Kuczmarski RJ, Flegal KM; Campbell SM. Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960-1991. *JAMA*. 1994; 272: 205-211.
87. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med*. 1998; 128: 81-88.
88. Hopewell R, Yeater RA, Ullrich IH. The relationship of upper body obesity and cardiovascular risk factors in mildly-obese premenopausal women. *J Cardiopulm Rehabil*. 1993; 13: 412-417.
89. Limacher MC. Ejercicio y rehabilitación en las mujeres. Indicaciones y resultados. En: Clínicas cardiológicas de Norteamérica. Vol 1/1998. Nueva York: McGraw-Hill Interamericana; 1998. p 27-38.
90. Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattström L, Boers F, Ueland P, et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group. *Circulation*. 1998; 97:437-443.

91. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med.* 1997; 126:32-35.
92. Lidon Corbí RM. Cardiopatía isquémica en la mujer: formas de presentación, opciones terapéuticas y su aplicación. *Cardiovascular risk factors.* 2005; 14: 112-121.
93. Mulcahy D, Dakak N, Zalos G, Andrews NP, Proschan M, Waclawiw MA, et al. Patterns and behavior of transient myocardial ischemia in stable coronary disease are the same in both men and women: A comparative study. *JACC.* 1996; 27: 1629 - 1636.
94. Abrams J. Chronic Stable Angina. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2524-33.
95. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the genders: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J.* 1986; 111: 383-390.
96. Ortega Valle A, Castro-Beiras JM, Crespo Díez A, Asín Cardiel E. Enfermedad coronaria en mujeres: Diagnóstico no invasivo mediante gammagrafía de perfusión miocárdica. En: Jose M. Castro-Beiras. Avances en Medicina Nuclear y calidad científico-técnica. Madrid: Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad. p. 199-211.
97. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WFC, Froelicher VF, Mark DB, Marwick TH, McCallister BD, Thompson PD, Winters WL, Yanowitz FG. ACC/AHA guidelines for exercise testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 260-315.

98. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J*. 2001; 141: 735-41.
99. Briegger D, Tagle KA, Goodman SG for the GRACE Investigators. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group. *Chest*. 2004; 126: 461-9.
100. McSweeney JC, Crane PB. Challenging the rules: women's prodromal and acute symptoms of myocardial infarction. *Res Nurs Health*. 2000; 23: 135-146.
101. Patel H, Rosengren A, Ekman I. Symptoms in acute coronary syndromes: Does sex make difference?. *Am Heart J*. 2004; 148: 27-33.
102. Willich SN, Lowel H, Lewis M, et al. Unexplained gender differences in clinical symptoms of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21: 238A.
103. Ortega Valle A, Paz Nuñez B, Castro-Beiras JM, Moreno Gómez R, Crespo Díez A. Papel de la gammagrafía de perfusión miocárdica en el manejo de la cardiopatía isquémica en mujeres. En: Jose M. Castro-Beiras. *Cardiología nuclear y otras técnicas no invasivas de imagen en cardiología..* Madrid: Editorial Mediteca, S.L.; 2005. p. 397-406.
104. McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 108: 2610-2623.
105. Han SS, Nessim S, Gray R, Caer LS, Chaux A, Matloff J. Incremental mortality of women in coronary artery bypass surgery: evidence of referral bias. *Ann Intern Med*. 1990; 112: 561-567.

106. Milner KA, Funk M, Richards S. Gender differences in symptom presentation associated with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1999; 84: 396-399.
107. Coma-Canella. Cambios en la función y perfusión miocárdica después del infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56 (5): 433-5.
108. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF. Sex differences in mortality after myocardial infarction: Is there evidence for increased risk for women?. *Circulation.* 1995; 91: 1861.
109. Noria A, Vaccarino V, Krumholz HM. Diferencias por género en la mortalidad postinfarto de miocardio. ¿Por qué evolucionan peor las mujeres que los hombres?. En: Clínicas cardiológicas de Norteamérica. Vol 1/1998. Nueva York: McGraw-Hill Interamericana; 1998. p 47-60.
110. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC, Miller DD, Bonow RO, Berman DS, Heller GV. A report of the American Society of Nuclear Cardiology Task Force on women and heart disease (writing group on perfusion imaging in women). *J Nucl Cardiol.* 2003; 10 (1): 95-101.
111. Heller GV. Tracer selection with different stress modalities based on tracer kinetics. *J Nucl Cardiol.* 1996; 3: S15-S21.
112. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH for the TIMI investigators. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 141-8.
113. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD for the Global Use of Strategies to Open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 341: 226-232.

114. Lagerqvist B, Sgaström K, Stahle E, Wallentin L, Swahn E and the FRISC II study group investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 41-48.
115. Glasser R, Hermann HC, Murphy SA. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002; 288; 3124-3129.
116. Rosengren A, Wallentin L, Gitt AK, Behar S, Batter A, Hasdai D. Sex, age and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2004; 25: 663-670.
117. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley WG, Marwick TH, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: consensus statement from the cardiac imaging committee, council on clinical cardiology, and the cardiovascular imaging and intervention committee, council on cardiovascular radiology and intervention, american heart association. *Circulation*. 2005; 111: 682-696.
118. Coca Perez MA. Instrumentación en cardiología nuclear. En: Jose M. Castro-Beiras. *Cardiología nuclear y otras técnicas no invasivas de imagen en cardiología*. Madrid: Editorial Mediteca, S.L.; 2005. p. 41-50.
119. Faber TL. Chapter 3: Tomographic Imaging: Methods. En: *Cardiac Nuclear Medicine*. Myron C. Gerbson. 3rd Edition. Nueva York: McGraw-Hill; 1997. p. 41-50.
120. Wackers FJ. Can acute rest imaging shorten evaluation in chest pain centers?. *J Nucl Cardiol*. 1999; 6: 676-8.

121. Vitola JV, Mastrocella LE, Delveke D. Capítulo 17: Procedimiento de estrés farmacológico en Cardiología Nuclear. En: Jose M. Castro-Beiras. Cardiología nuclear y otras técnicas no invasivas de imagen en cardiología. Madrid: Editorial Mediteca, S.L., 2005. p. 249-258.
122. Batista Cuellar JF. Capítulo 9: Estudios empleando estrés farmacológico en cardiología nuclear. En: Jose M. Castro-Beiras. Avances en Medicina Nuclear y calidad científico-técnica. Madrid: Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad. 173-198.
123. Anagnostopoulos C, Harbinson M, Kelion A, Kundley K, Long. CY, Notghi A, Reyes E, Tindale W, Underwood SR. Procedure guidelines for radionulcide myocardial perfusion imaging. *Heart*. 2004; 90 Suppl 1: i1-i10.
124. Anagnostopoulos C, Harbinson M, Kelion A, Kundley K, Loong CY, Notghi A, Reyes E, Tindale W, Underwood SR. Procedure guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging. *Nucl Med Commun*. 2003; 24: 1105-1119.
125. Gerson MC, McGoron A, Roszel Biniakiewicz D, Millard RW. Chapter 1: Myocardial perfusion imaging: radiopharmaceuticals and tracer kinetics. En: Cardiac Nuclear Medicine. Myron C. Gerbson. 3rd Edition. Nueva York: McGraw-Hill; 1997. 3-27.
126. Münch G, Nerverve J, Matsunari I, Schröter G, Schwaiger M. Myocardial technetium-99m-tetrofosmin and technetium-99m-sestamibi kinetics in normal subjects and patients with coronary artery disease. *J Nucl Med*. 1997; 38: 428-432.

127. Higley B, Smith FW, Smith T, Gemmell HG, Das Gupta P, Gvozdanovic DV, Graham D, Hinge D, Davidson J, Lahiri A. Technetium-99m-1,2-bis[bis-(2-ethoxyethyl)phosphino]ethane: Human biodistribution, dosimetry and safety of a new myocardial perfusion imaging agent. *J Nucl Med.* 1993; 24: 30-38.
128. Package Insert, Mayo 2003. MYOVIEW[®]. Equipo reactivo para la preparación inyectable de Tetrofosmina y de Tecnecio (^{99m}Tc). Amersham Health. Ronda de Poniente, 12 – Euronova. 28760 Tres Cantos. Madrid. España.
129. Hattori N, Tamaki N, Masuda I, Taniguchi Y, Kitano H, Kudoh T, Inubushi M, Tadamura E, Magata Y, Nakao K, Konishi J. An ultrashort 1-day protocol of 99mTc-tetrofosmin. *Clin Nucl Med.* 1999; 24: 85-91.
130. Acampa W, Cuocolo A, Petretta M, Bruno A, Castellani M, Finzi A, Gerundini P. Tetrofosmin imaging in the detection of myocardial infarction: Comparison with sestamibi and TI-201 scintigraphy. *J Nucl Cardiol.* 2002; 9: 33-40.
131. Higley B, Smith FW, Smith T, et al. Technetium-99m-1,2-bis[bis-(2-ethoxyethyl)phosphino]ethane: Human biodistribution, dosimetry and safety of a new myocardial perfusion imaging agent. *J Nucl Med.* 1993; 34: 30.
132. Sasaki Y, Nishikawa J, Ohtake T, et al. Clinical evaluation of myocardial SPECT using a new technetium-99m diphosphine agent (PPN.1011). *J Nucl Med.* 1992; 33: 875.
133. Jain D, Wackers FJTh, Mattera J, et al. Biokinetics of technetium-99m-tetrofosmin in the isolated rat heart. *J Nucl Med.* 1993; 34: 1254.

134. Wackers FJTh, Berman DS, Maddahi J, et al. Technetium-99m hexakis-2-methoxyisobutyl isonitrile: Human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med*. 1989; 30: 301.
135. Vanderheyden JL, Heeg MJ, Deutsch E. Comparison of the chemical and biological properties of trans-(Tc-(DMPE)₂Cl₂)⁺ and 1,2-bis(dimethylphosphino)ethane. Single-crystal structural analysis of trans-(Re(DMPE)₂Cl₂)PF₆. *Inorg Chem*. 1985; 24: 1666.
136. Boz A, Gungor F, Karayançin B, Yildiz A. The effects of solid food in prevention of intestinal activity in Tc-99m tetrofosmin myocardial perfusion scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 2003; 10: 161-7.
137. Van Dongen AJ, Van Rijk PP. Minimizing liver, bowel, and gastric activity in myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med*. 2000; 41; 1315-1317.
138. Montz R, Perez-Castejón MJ, Jurado JA, Martín-Comín J, Espluges E, Salgado L, Ventosa A, Cantinho G, Sá EP, Fonseca AT, Vieira MR, Ortíz-Berrocal J, Tabuenca MJ, García A, Magriñá J, Ortega D, Puente C, Ferrer AI, Pedrosa J, Latre JM, Carreras JL. Technetium-99m tetrofosmin rest/stress myocardial SPET with a same-day 2-hour protocol: comparison with coronary angiography. *Eur J Nucl Med*. 1996; 23: 639-647.
139. Boomsma MM, Niemeyer MG, van der Wall EE, van Eck-Smit BLF, Zwinderman AH, Boomsma JHB, Pauwels EKJ. Tc-99m tetrofosmin myocardial SPECT perfusion imaging: comparison of rest-stress and stress-rest protocols. *Int J Cardiac Imaging*. 1998; 14: 105-111.
140. Van Eck-smit BLF, Poots S, Zwinderman AH, Bruschke AVG, Puwels EKJ, Van der Wall EE. Myocardial SPET imaging with 99mTc-tetrofosmin in clinical practice: comparison of a 1 day and 2 day imaging protocol. *Nucl Med Commun*. 1997; 18: 24-30.

141. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, et al. ACC/AHA/ASNC Guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging – Executive summary. *Circulation*. 2003; 108: 1404-1418.
142. Hesse B, Tägil K, Cuocolo A, Anagnostopoulos C, Bardiés M, Bax J, Bengel F, et al. EAMN/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; 32: 855-897.
143. Cosmai EM, Heller GV. The clinical importance of electrocardiographic changes during pharmacologic stress testing with radionuclide myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2005; 12: 466-472.
144. Garcia E, Cooke CD, Van Train KF. Technical aspects of myocardial SPECT imaging with technetium-99m-sestamibi. *Am J Cardiol*. 1990; 66 Suppl: 80E-90E.
145. Hurwitz GA, Clark EM, Slomka PJ, Sidding SK. Investigation of measures to reduce interfering abdominal activity on rest myocardial images with Tc-99m-sestamibi. *Clin Nucl Med*. 1993; 18: 735-741.
146. Boz A, Karayalçın B. Which is better for inferior wall evaluation: a full or empty stomach? [letter]. *J Nucl Med*. 1996; 37: 1916-1917.
147. Groutars RGEJ, Verzijlbergen JF, Tiel-van Buul MMC, Zwinderman AH, Ascoop APL, Van Hemel NM, van der Wall EE. The accuracy of 1-day dual-isotope myocardial SPECT in a population with high prevalence of coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2003; 19: 229-238.

148. Muxí A, Pavía J, Agudé S, Ricart Y, Puchal R, Nuño JA, Martínez-Sampere JJ, Gómez C, Carrió I, Campos L, Casans I, García MJ, Abós MD, Castro JM, Marín MD, Freire J, Labanda P, Castell J, Martín-Comín J. Estudios tomográficos de normalidad de perfusión miocárdica con 99mTc-tetrofosmina. Estudio multicéntrico español (II). Aspectos clínicos. *Rev Esp Med Nuclear*. 2001. 20: 102-112.
149. Redberg RF. Pruebas diagnósticas para la enfermedad coronaria en las mujeres y diferencias por género en la remisión para revascularización. En: *Clínicas cardiológicas de Norteamérica*. Vol 1/1998. Nueva York: McGraw-Hill Interamericana; 1998. p 71-81.
150. Kang X, Berman DS, Lewin H, et al. Comparative ability of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am Heart J*. 1999; 137: 949-957.
151. Galassi AR, Azzarelli S, Lupo L, Mammana C, Foti R, Tamburino C, Musumeci S, Giuffrida G. Accuracy of exercise testing in the assessment of the severity of myocardial ischemia as determined by means of technetium-99m tetrofosmin SPECT scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 2000; 7: 575-83.
152. Elhendy A, Schinkel AFL, Van Domburg RT, Bax JJ, Valkema R, Poldermans D. Risk stratification of patients after myocardial revascularization by stress Tc-99m tetrofosmin myocardial perfusion tomography. *J Nucl Cardiol*. 2003; 10: 615-22.
153. Dodge JT Jr, Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Lumen diameter of normal coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation*. 1992; 86: 232-296.

154. Berman DS, Kang X, Hayes SW. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1125-1133.
155. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL Jr, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002; 106: 1883-1892.
156. Brown KA. Prognostic value of Nuclear Cardiology Techniques. En: Cardiac Nuclear Medicine. Myron C. Gerberson. 3rd Edition. Nueva York: McGraw-Hill; 1997. 619-654.
157. Kahn JK, McGhie I, Akers MS. Quantitative rotational tomography with ²⁰¹Tl and ^{99m}Tc-2-methoxy-isobutyl-isonitrile; a direct comparison in normal individuals and patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1989; 79: 1282-93.
158. Zaret BL, Rigo P, Wackers FJT. Myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc-tetrofosmin: comparison to ²⁰¹Tl imaging and coronary angiography in a phase III multicenter trial. *Circulation*. 1995; 91: 313-9.
159. Tamaki N, Yonekura Y, Mukai T. Stress thallium-201 transaxial emission computed tomography: quantitative versus qualitative analysis for evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1984; 4: 1213-20.

160. DePascule EE, Nody Ac, DePuey EG. Quantitative rotational thallium-201 tomography for identifying and localizing coronary artery disease. *Circulation*. 1988; 77: 316-21.
161. Hamada S, Nakamura S, Sugiura T, Nishiue T, Watanabe J, Hatada K, Miyoshi H, Baden M, Iwasaka T. Accuracy of technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging in the detection of spontaneous recanalization in patients with acute anterior myocardial infarction. *Eur J Nucl Med*. 2001; 28: 327-333.
162. Galassi AR, Azzarell S, Tomaselli A, Giosofatto R, Ragusa A, Musumeci S, Tamburino C, Giuffrida G. Incremental pronostic value of technetium-99m-tetrofosmin exercise myocardial perfusion imaging for predicting outcomes in patients with suspected or known coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2001; 88: 101-106.
163. Tamaki N, Takahashi N, Kawamoto M, Torizuka T, Tadamura E, Yonekura Y, Okuda K, NOhara R, Sasayama S, Konishi J. Myocardial tomography using technetium-99m-tetrofosmin to evaluate coronary artery disease. *J Nucl Med*. 1994;35: 594-600.
164. Rigo P, Leclercq B, Itti R, Lahiri A, Braat S. Technetium-99m-tetrofosmin myocardial imaging: a comparison with thallium-201 and angiography. *J Nucl Med*. 1994; 35: 587-593.
165. Azzarelli S, Galassi AR, FotiR, Mammana C, Musumeci S, Giuffrida G, Tamburino C. Accuracy of 99mTc-tetrofosmin myocardial tomography in the evaluation of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 1999; 6: 183-189.
166. Johansen A, Hoiland-Carlsen PF, Christensen HW, Vach W, Jorgensen HB, Veje A, Haghfelt T. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging in a study population without post-test referral bias. *J Nucl Cardiol*. 2005; 12: 530-7.

167. Feola M, Biggi A, Ribichini F, Camuzzini G, Uslenghi E. The diagnosis of coronary artery disease in hypertensive patients with chest pain and complete left bundle branch block. Utility of adenosine Tc-99m tetrofosmin SPECT. *Clin Nucl Med.* 2002; 27: 510-515.
168. Soares A, Puig J, Pereira N, Oliveira C, Oliveira J, Cunha D. Prognostic Value of normal myocardial perfusion scintigraphy in patients with chest pain and left bundle branch block. *Ver Port Cardiol.* 2002; 21: 1241-1255.
169. Schneider JF, Thomas HE, Sorlie P, Kregger BE, Minamara PR, Kannel WB. Comparative features of newly acquired left and right BBB in the general population: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1981; 47: 931-40.
170. Hardarson T, Arnason A, Eliasson GJ, Palsson K, Eyjolfsson K, Sigfusson N. LBBB: prevalence, incidence, follow-up and outcome. *Eur Hearth J.* 1987; 8: 1075-9.
171. Fahy GJ, Pinski SL, Millar DP, Cabe N, Carol P, Walsh MJ. Natural history of isolated BBB. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 1185-90.
172. Gil VM. Normal myocardial perfusion scintigraphy and left bundle branch block: Good prognosis in all patients?. *Rev Port Cardiol.* 2002; 21: 1257-1260.
173. Ortega A, Moreno R, Domínguez P, Almoguera I, Bittini A, Lampreave JL, Suarez M, Sosa V, García-Fernández MA, Delcán JL, Pérez-Vázquez JM. Utilidad del SPECT con 99mTc-tetrofosmina y estímulo con dipiridamol en pacientes con bloqueo completo de rama izquierda del haz de His. *Rev Esp Med Nuclear.* 2000; 19: 3-10.
174. Mieres JH, Rosman DR, Shaw LJ. The role of myocardial perfusion imaging in special populations: women, diabetics, and heart failure. *Sem Nucl Med.* 2005; 35: 52-61.

175. Alexander KP, Shaw LJ, Shaw LK. Value of exercise treadmill testing in women. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 1657-1664.
176. Kang X, Berman DS, Lewin HC, Miranda R, Agafitei R, Cohen I, Friedman JD, Germano G. Comparative localization of myocardial ischemia by exercise electrocardiography and myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2000; 7: 140-145.
177. Amanullah AM, Berman DS, Hachamovitch R. Identification of severe or extensive coronary artery disease in women by adenosine technetium-99m sestamibi SPECT. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 132-137.
178. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS. The non-invasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of non-invasive diagnosis (END) study group. *Am J Med.* 1999; 106: 172-178.
179. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Bairey CN, Cohen I, Cabico A, Friedman J, Germano G, Van Train KF, Diamond GA. Effective risk stratification using exercise myocardial perfusion SPECT in women: gender-related differences in prognostic nuclear testing. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28: 34-44.
180. Iskandrian AE, Heo J, Nallamothu N. Detection of coronary artery disease in women with use of stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 1997; 4: 329-335.
181. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham study. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25: 879-889.
182. Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of hypertension of the Framingham study. *Am J Public Health.* 1988; 676-679.

183. Sánchez-Chaparro MA, Román-García J, Calvo-Bonacho E, Gómez-Larios T, y cols. Prevalencia de factores de riesgo vascular en la población laboral española. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59: 421-430.
184. Gonzalez Juanatey JR, Alegría Ezquerra E, Lozano Vidal JV, Llisterri Caro JL; García Acuña JM, González Maqueda I. Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2001; 54: 139-149.
185. Grima Serrano A, Alegría Ezquerra E, Jover Estellés P. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en una población laboral mediterránea de 4.996 varones. *Rev Esp Cardiol*. 1999; 52: 910-918.
186. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. *Circulation*. 1994; 90: 583-612.
187. Cabadés A, López-Bescós L, Arós F, Loma-Orsio A, Bosch X, Pabón P, Marrugat J. Variabilidad en el manejo y pronóstico a corto y medio plazo del infarto de miocardio en España: el estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol*. 1999; 52: 767-775.
188. McKay BF, Zimmer AM, Spies SM. Rapid miniaturized chromatography for technetium-99m-tetrofosmin. *J Nucl Med Technol*. 1997; 25: 52-54.
189. Follansbee WP. Alternatives to leg exercise in the evaluation of patients with coronary artery disease: functional and pharmacologic stress modalities. En: Myron C Gerson. *Cardiac Nuclear Medicine*. 3th Edition. Nueva York: McGraw-Hill; 1997. p. 264-287.

190. EPIDAT 3.0. Programa Para Análisis Epidemiológico de Datos Tabulados. (Versión 3.0) de la Xunta de Galicia (Dirección Xeral de Saude Publica) y de la Organización Panamericana de la Salud, de la Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud, Área de la Salud y Sistemas de Información.
191. De Irala-Estévez J, Martínez-González MA, Seguí Gómez M. Epidemiología Clínica. Diagnóstico Precoz. En: Epidemiología Aplicada. Barcelona: Ariel Ciencias Médicas; 2004. p. 371-408.
192. Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. *Ann Int Med.* 1981; 94 (part 2): 559-563.
193. Ransohoff DF, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic test. *N Engl J Med.* 1978; 299: 926-930.
194. Linnet K, Brandt E. Assessing diagnostic tests once an optimal cutoff point has been selected. *Clin Chem.* 1986; 32: 1341-1346.
195. Argimon Pallás JM, Jiménez Villa J. Sensibilidad y especificidad. En: Métodos de Investigación. Clínica y epidemiología. 2ª edición. Barcelona: Editorial Haraout; 2004. p. 315-318.
196. PEIX, Amalia T., CHACON, Deylis, LLERENA, Lorenzo *et al.* Gammagrafía de perfusión miocárdica con tecnecio 99mTc-MIBI en el diagnóstico de la enfermedad coronaria en mujeres. *Rev cubana med.* [online]. abr.-jun. 2006, vol.45, no.2 [acceso 22 Enero 2007], p.0-0. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S0034-75232006000200004&lng=es&nrm=iso>.

197. Elhendy A, Schinkel AFL, Van Domburg RT, Bax JJ, Valkema R, Biagini E, Poldermans D. Prognosis stratification of obese patients by stress 99mTc-tetrofosmin myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med.* 2006; 47: 1302-1306.
198. Prescott E, Osler M, Andersen PK, Hein HO, Borch-Johnsen, Lange P, Schnohr P, Vestbo J. Mortality in women and men in relation to smoking. *Int J Epidemiol.* 1998; 27: 27-32.
199. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 256: 2835-2835.
200. Jacobs DR Jr, Meban IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol.* 1990; 131: 32-47.
201. Lewis JF, McGorray S, Lin L, Pepine CJ, Chaitman B, Doyle M, Edmundowicz D, Sharaf BL, Merz CN. Exercise treadmill testing using a modified exercise protocol in women with suspected myocardial ischemia: findings from the National Heart, Lung and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J.* 2005; 149: 527-533.
202. Amanullah AM, Kiat H, Friedman JD, Berman DS. Adenosine technetium-99m sestamibi myocardial perfusion SPECT in women: diagnostic efficacy in detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 803-9.
203. Heller GV, Fossati AT. Detection of coronary artery disease in women. En: Zaret B, Beller G (eds): Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions. 2nd Edition. Philadelphia; Mosby: 1999. p. 298-311.

204. Kwok Y, Kim C, Grady D. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 660-666.
205. Morise AP, Dalal JN, Duval RD. Value of a simple measure of estrogen status for improving the diagnosis of coronary artery disease in women. *Am J Med.* 1993; 94: 491-496.
206. Schulman SP, Thiemann DR, Ouyang P. Effects of acute hormone therapy on recurrent ischemia in postmenopausal women with unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 231-237.
207. Okin PM, Kligfield P: Gender-specific criteria and performance of the exercise electrocardiogram. *Circulation.* 1995; 92: 1209-1216.
208. Elhendy A, Van Domburg RT, Sozzi FB, Poldermans D, Bax JJ, Roelandt JRTC. Impact of hipertensión on the accuracy of exercise stress myocardial perfusion imaging for the diagnosis of coronary artery disease. *Heart.* 2001; 85: 655-661.
209. Groutars RGEJ, Verzijlbergen JF, Zwinderman AH, Tiel-van Buul MMC, Ascoop CAPL, Van Hemel NM, Van del Wall EE. Incremental prognostic value of myocardial SPET with dual-isotope rest 201Tl/stress 99mTc-tetrofosmin. *Eur J Nucl Med.* 2002; 29: 46-52.
210. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camiri PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guías de Práctica Clínica sobre intervencionismo coronario percutáneo. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58: 679-728.
211. Buneo H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en España. Estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Español). *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58: 244-52.

212. Bardají A, Alonso J, García-Moll X, Bueno H. Actualización en cardiopatía isquémica 2005. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59 Supl 1: 3-19.
213. Iskandrian AS, Chae CSC, Heo J. Independent and incremental prognostic value of exercise single photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 665.
214. Kinoshita N, Sugihara H, Adachi Y, Nakamura T, Azuma A, Kohno Y, Nakagawa M. Assessment of transient left ventricular dilatation on rest and exercise on Tc-99m tetrofosmin myocardial SPECT. *Clin Nucl Med.* 2002; 27: 34-39.
215. Weiss AT, Berman DS, Lew AS. Transient ischemic dilatation of the left ventricle on stress thallium-201 scintigraphy: a marker of severe and extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 9: 752.
216. Rerych SK, Scholz PM, Newman GE. Cardiac function at rest and during exercise in normals and in patients with coronary heart disease: evaluation by radionuclide angiography. *Ann Surg.* 1978; 5: 449.
217. Elhendy A, Schinkel AFL, Bax JJ, Van Domburg RT, Valkema R, Biagini E, Feringa HH, Poldermans D. Accuracy of stress Tc-99m tetrofosmin myocardial perfusion tomography for the diagnosis and localization of coronary artery disease in women. *J Nucl Cardiol.* 2006; 13: 629-34.
218. Beller GA. Chapter 3: Detection of coronary artery disease. In: *Clinical Nuclear Cardiology*. Ed. W. B. Saunders Company, 1995: 82-136.

219. Slomka PJ, Nishina H, Abidov A, Hayes SW, Friedman JD, Berman DS, Germano G. Combined quantitative supine-prone myocardial perfusion SPECT improves detection of coronary artery disease and normalcy rates in women. *J Nucl Cardiol.* 2007; 14: 44-52.
220. Ortega A, Moreno R, Alonso JC, Domínguez P, Almoguera I, Bittini A, Lampreave JL, Suarez M, Gomez A, Martinez L, Sosa V, Sarnago F, García Fernández MA, Perez Vazquez JM. Resultados de la gammagrafía de perfusión miocárdica con 99mTc-tetrofosmina y estímulo con dipiridamol en pacientes diagnosticados de angina microvascular. *Rev Esp Med Nucl.* 2000; 19: 337-343.
221. Rosas EA, Meave A, Schwaycer SF. Perfusión miocárdica valorada con técnica de dos isótopos en mujeres. *Revista Peruana de Cardiología.* 2002; 28: 1-9.
222. Casáns Tormo I, Yacer Escorihuela A, Ferrero Cabedo JA, Otero Coto E, Ciudad Platero J, Manjón Soriano J. Valor pronóstico del SPECT de perfusión miocárdica en pacientes coronarios con enfermedad multivaso y disfunción ventricular izquierda, comparando revascularizados y no revascularizados. *Rev Esp Med Nuclear.* 2001; 20: 443-452.
223. Candell-Riera J, Oller-Martínez G, Pereztol-Valdés O, Castell-Conesa J, Aguadé-Bruix S, Soler-Peter M, Simó M, Santana-Boado C, Soler-Soler J. Usefulness of myocardial perfusion SPECT in patients with left bundle Branco block and previous myocardial infarction. *Heart.* 2003; 89: 1039-1042.
224. Thorley PJ, Ball J, Sheard KL, Sivananthan UM. Evaluation of 99mTc-tetrofosmin as a myocardial perfusion agent in routine clinical use. *Nucl Med Commun.* 1995; 16: 733-740.

225. He ZX, Iskandrian AS, Gupta NC, Verani MS. Assessing coronary artery disease with dipyridamole technetium-99m-tetrofosmin SPECT: a multicenter trial. *J Nucl Med.* 1997; 38: 44-48.
226. Azzarelli S, Galassi AR, Foti R, Mammana C, Musumeci S, Giuffrida G, Tamburino C. Accuracy of 99mTc-tetrofosmin myocardial tomography in the evaluation of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 1999; 6: 183-9.
227. Tamaki N, Takahashi N, Dawamoto M, Torizuka T, Tdamura E, Yonekura Y, Okuda K, Nohara R, Sasayama S, Konishi J. Myocardial tomography using technetium-99m-tetrofosmin to evaluate coronary artery disease. *J Nucl Med.* 1994; 35: 594-600.
228. Candell-Riera J, Santana-Boado C, Bermejo B, Armadans L, Castell J, Casáns I, Jurado JA, Magriñá J, Nuño de la Rosa JA. Impacto de los datos clínicos y concordancia interhospitalaria en la interpretación de la tomogammagrafía miocárdica de perfusión. *Rev Esp Cardiol.* 1999; 52 (11): 892-897.
229. Delonca J, Camenzind E, Meier B, Righetti A. Limits of thallium-201 exercise scintigraphy to detect coronary disease in patients with complete and permanent bundle branch block: a review of 134 cases. *Am Heart J.* 1992; 123: 1201-1207.
230. O'Keefe JH Jr, Bateman TM, Barnhart CS. Adenosine thallium-201 is superior to exercise thallium-201 for detecting coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21: 1332-1338.
231. Zammarchi A, Pitscherider W, Crepaz R, Oberhollenzer R, Erlicher A, Unterhuber E et al. La scintigrafia miocardica da sforzo con 201-tallio in presenza di blocco di branca sinistra. *G Ital Cardiol.* 1994; 24: 1103-1113.

232. Strauer, BE. Fifth international congress on biorheology: introductory remarks. Clin Hemorheol. 1984; 4:3.